2.7.3 臨床的有効性の目次

略語一覧 3

用語の定義 4

2.7.3.1　背景及び概観 5
2.7.3.1.1　有効性を評価した臨床試験 6
2.7.3.1.1.1　第Ⅱ相試験（試験 15371） 6
2.7.3.1.1.2　第Ⅲ相試験（試験 16493） 7
2.7.3.1.2　有効性解析の統計手法 7
2.7.3.1.2.1　第Ⅱ相試験（試験 15371） 7
2.7.3.1.2.2　第Ⅲ相試験（試験 16493） 8

2.7.3.2　個々の試験結果の要約 9
2.7.3.2.1　第Ⅱ相試験（試験 15371） 9
2.7.3.2.1.1　試験対象集団 9
2.7.3.2.1.1.1　被験者の内訳 9
2.7.3.2.1.1.2　人口統計学的及びベースライン特性 9
2.7.3.2.1.1.3　心不全に対する標準治療 9
2.7.3.2.1.1.4　治験薬の増量及び用量調節 10
2.7.3.2.1.2　有効性の結果 10
2.7.3.2.1.2.1　主要評価項目：第 12 週の NT-proBNP の変化量 10
2.7.3.2.1.2.2　探索的評価項目 11
2.7.3.2.1.3　有効性の結果のまとめ 12
2.7.3.2.1.4　日本人集団の結果 13
2.7.3.2.1.4.1　試験対象集団 13
2.7.3.2.1.4.2　有効性の結果 14
2.7.3.2.1.4.3　日本人集団の有効性の結果のまとめ 15
2.7.3.2.2　第Ⅲ相試験（試験 16493） 16
2.7.3.2.2.1　試験対象集団 16
2.7.3.2.2.1.1　被験者の内訳 16
2.7.3.2.2.1.2　人口統計学的及びベースライン特性 18
2.7.3.2.2.1.3　心不全に対する前治療及び併用療法 22
2.7.3.2.2.1.4　治験薬の増量及び用量調節 23
2.7.3.2.2.2　有効性の結果 24
2.7.3.2.2.2.1　主要評価項目：CV 死又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間 24
2.7.3.2.2.2.2　副次評価項目 28
2.7.3.2.2.2.3　探索的評価項目及びその他の評価項目 38

2.7.3.2.2.2.4　部分集団解析 39
2.7.3.2.2.3　有効性の結果のまとめ 47
2.7.3.2.2.4　日本人集団の結果 48
2.7.3.2.2.4.1　試験対象集団 48
2.7.3.2.2.4.2　有効性の結果 54
2.7.3.2.2.4.3　有効性の結果のまとめ 68
2.7.3.2.2.5　日本人集団における死亡の数値的な不均衡に関する考察 68
2.7.3.2.2.5.1　リスク因子の影響 70
2.7.3.2.2.5.2　投与との関係に関する検討 77
2.7.3.2.2.5.3　個別症例に基づいた考察 78
2.7.3.2.2.5.4　疾患レジストリからの死亡率の考察 79
2.7.3.2.2.5.5　まとめ 80
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 81
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 82
2.7.3.4.1　用法・用量の設定根拠 82
2.7.3.4.2　ベルイシグアトの投与量及び曝露－反応関係 82
2.7.3.4.3　日本人集団における用法・用量の妥当性 83
2.7.3.4.4　推奨用法・用量 83
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 84
2.7.3.6　結論 85
参考文献一覧 86

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
ACE	Angiotensin Converting Enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ARB	Angiotensin Receptor Blocker	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬
ARNI	Angiotensin receptor neprilysin inhibitor	アンジオテンシン受容体／ネプリライシン阻害薬
AUC	Area under the concentration-time curve	投与0時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
BMI	body mass index	体格指数
CEC	Clinical Events Committee	臨床イベント判定委員会
CI	Confidence Interval	信頼区間
C_{max}	Maximum concentration	最高濃度
CV	Cardiovascular	心血管
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
ESC	European Society of Cardiology	欧州心臓病学会
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction	左室駆出率が低下した心不全
ICD	Implantable cardioverter defibrillator	植込み型除細動器
ITT	Intention-to-Treat	-
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire	-
LVEF	Left ventricle ejection fraction	左室駆出率
MRA	Mineralocorticoid receptor antagonist	ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
NO	Nitric Oxide	一酸化窒素
NT-proBNP	N-terminal pro-brain Natriuretic Peptide	ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
RAS	Renin-angiotensin system	レニン・アンジオテンシン系阻害薬
SBP	Systolic blood pressure	収縮期血圧

用語の定義

臨床試験使用製剤について
臨床試験で使用された製剤は、経口液剤、静脈注射剤、フィルムコーティング錠（即放錠）及び小児用[redacted]錠である。第Ⅱ相臨床試験以降ではベルイシグアトの錠剤〔フィルムコーティング錠（即放錠）1.25、2.5、5、10 mg錠〕を用いた（2.7.1.1.2）。

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

本臨床的有効性の項では、増悪が認められ、左室駆出率（LVEF）が 45%未満の慢性心不全患者を対象として、主に心血管（CV）イベントの発現までの期間の延長効果に関する標準治療下におけるベルイシグアトの有効性について検討を行った。ベルイシグアトの臨床開発プログラムは、LVEF が低下した心不全（HFrEF）患者を対象とした第Ⅲ相試験 1 試験（試験 16493/P001/VICTORIA）及び第Ⅱ相試験 1 試験（試験 15371/P002/SOCRATES-REDUCED）、並びに第Ⅰ相試験 28 試験を含む。試験デザインの相違を考慮して、第Ⅱ相試験と第Ⅲ相試験との併合解析は実施しなかった。

HFrEF 患者に対するベルイシグアトの有効性を評価した第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示す。これらの試験はいずれも国際共同試験であり、日本人被験者も組入れた。

表 2.7.3.1-1 ベルイシグアトの有効性評価に用いた試験一覧

相	試験番号 報告書番号 参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法、用量／投与期間
国際共同 第Ⅱ相	試験 15371／ P002／ SOCRATES-REDUCED PH-38448 5.3.5.1.3 2.7.6.30	評価	安全性、忍容性、薬力学的作用、薬物動態	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量設定	HFrEF 患者	全被験者： 1.25mg 群 91 例 2.5mg 群 90 例 2.5-5mg 群 91 例 2.5-10mg 群 91 例 プラセボ群 92 例 日本人： 1.25mg 群 8 例 2.5mg 群 5 例 2.5-5mg 群 4 例 2.5-10mg 群 8 例 プラセボ群 5 例	ベルイシグアト 1.25、2.5、5、10mg 又はプラセボを 1 日 1 回、朝食後に経口投与（用量調節又は見かけ上の用量調節を実施） 投与期間：12 週間
国際共同 第Ⅲ相	試験 16493／ P001／ VICTORIA PH-41322 5.3.5.1.5 2.7.6.31	評価	有効性、安全性	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、イベント主導型	HFrEF 患者	全被験者： ベルイシグアト群 2,519 例 プラセボ群 2,515 例 日本人： ベルイシグアト群 161 例 プラセボ群 157 例	ベルイシグアト 2.5、5、10mg 又はプラセボを 1 日 1 回、食後に経口投与（用量調節又は見かけ上の用量調節を実施） 投与期間：最終来院まで可能な限り継続

HFrEF：左室駆出率が低下した心不全（45%未満）

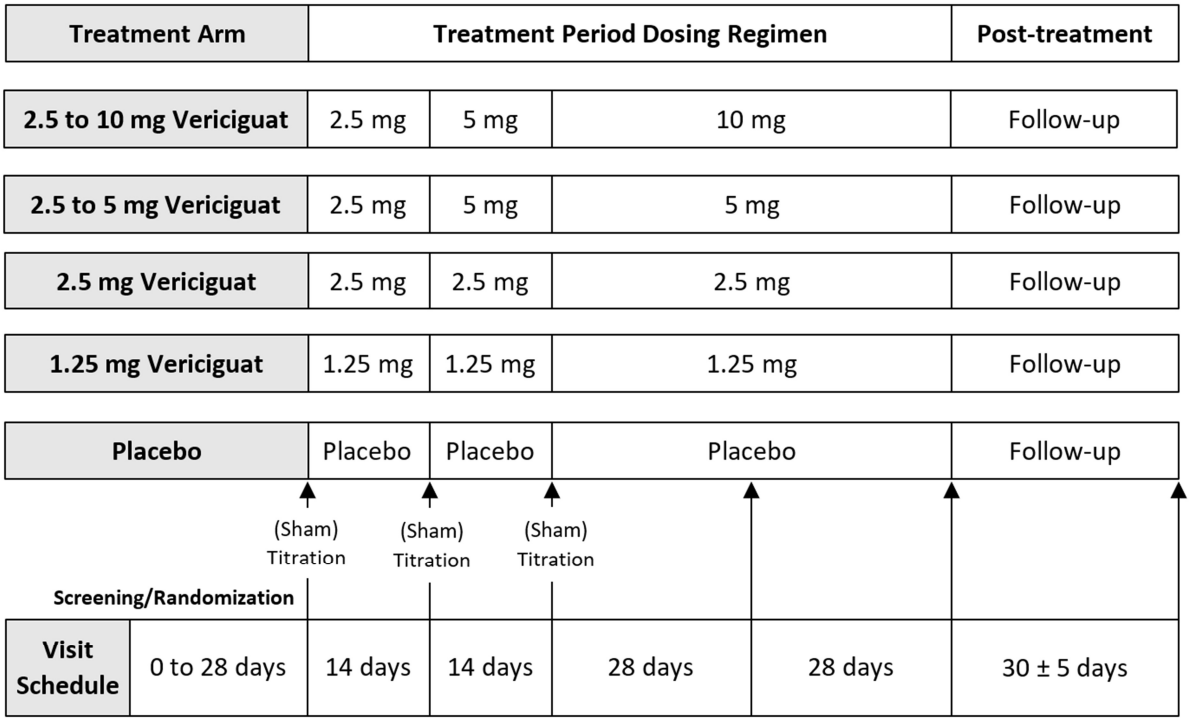
2.7.3.1.1　有効性を評価した臨床試験

2.7.3.1.1.1　第Ⅱ相試験（試験 15371）

試験 15371 は、増悪が認められた慢性の HFrEF 患者を対象に、標準治療下において、ベルイシグアトを 4 つの用法・用量により 12 週間投与した用量設定試験であった。本試験の目的は、ベルイシグアトの有効性、安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用の特徴を明らかにし、主要評価項目であるヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）の第 12 週におけるベースラインからの変化量に基づいて、第Ⅲ相試験で用いるベルイシグアトの至適用量を決定することであった。本試験は、スクリーニング期（最長 28 日間）、投与期（12 週間）、フォローアップ期（30±5 日間）の 3 期で構成された。本試験では、4 つの用法・用量のベルイシグアト（1.25mg、2.5mg、2.5-5mg、2.5-10mg）1 日 1 回投与について、プラセボと比較して評価した。2.5-5mg 群は、2.5mg で投与を開始し、第 2 週に 5mg に増量した。2.5-10mg 群は、2.5mg で投与を開始し、第 2 週に 5mg、第 4 週に 10mg に増量した（図 2.7.3.1-1）。すべての投与群で、投与前の収縮期血圧（SBP）の測定値（2 分間隔で 3 回測定）の平均値及び臨床症状の有無を指標として用量調節を行った。プラセボ群、1.25mg 群及び 2.5mg 群、並びに 2.5-5mg 群の第 4 週は見かけ上の増量であり、実際の増量は行わなかった（5.3.5.1.3 PH-38448/Section 7.3.1）。

試験 15371 では、探索的評価項目として評価した臨床イベント（死亡及び CV イベント）の発現について、臨床イベント判定委員会（CEC）が盲検下で臨床イベントの中央判定を行い、CEC の判定結果を有効性の解析に用いた。CEC は、すべての入院及び死亡に関するイベントを CV 又は非 CV に分類し、CV イベントによる緊急来院が慢性心不全による緊急来院に該当するかを評価した（5.3.5.1.3 PH-38448/Section 7.6.4.1.3）。

図 2.7.3.1-1　第Ⅱ相試験（試験 15371）の試験デザイン

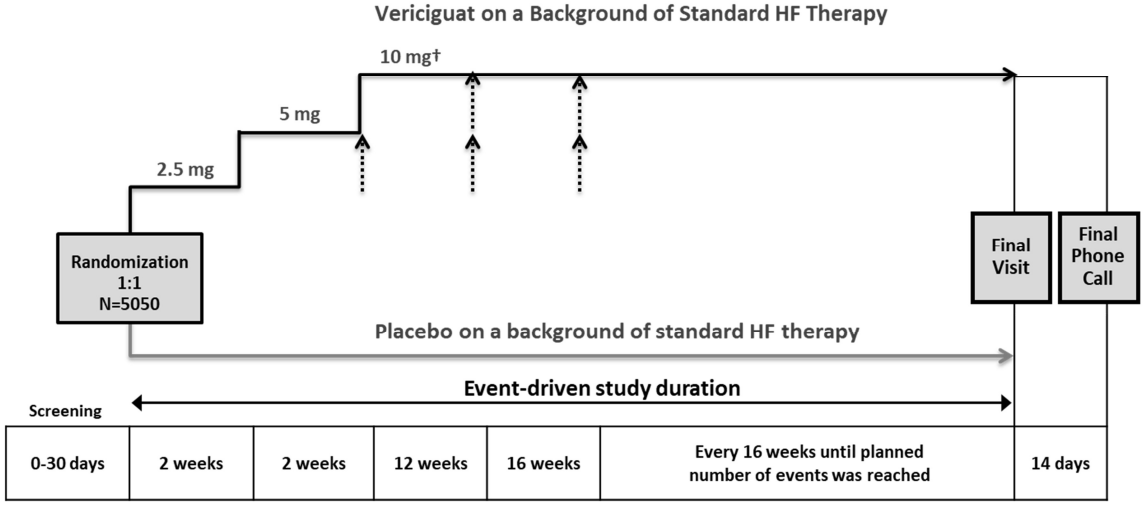


Source: 5.3.5.1.3 PH-38448/Figure 7-1

2.7.3.1.1.2　　第Ⅲ相試験（試験 16493）

試験 16493 は、増悪が認められた慢性の HFrEF 患者を対象に、ベルイシグアトとプラセボを標準治療下において比較検討したイベント主導型試験であった。本試験の主要目的は、CV 死又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間の延長効果について、ベルイシグアトをプラセボと比較して評価することであった。本試験のベルイシグアト群は、試験 15371 の 2.5-10mg 群と同様に、2.5mg で投与を開始し、第 2 週に 5mg、第 4 週に目標用量である 10mg に増量した（図 2.7.3.1-2）。試験 15371 と同様に、投与前の SBP の測定値（2 分間隔で 3 回測定）の平均値及び臨床症状に基づく用量調節を行った。CEC が盲検下で臨床イベントの中央判定を行い、主に CEC の判定結果を有効性の解析に用いた。CEC は、すべての入院及び死亡に関するイベントを CV 又は非 CV に分類し、CV イベントによる緊急来院が心不全による緊急来院に該当するかを評価した。本試験は、必要数の CV 死イベントが認められるまで試験を継続することとした。本試験が終了するまですべての被験者の追跡調査を実施し、評価項目のイベント発現の有無を評価した。

図 2.7.3.1-2　第Ⅲ相試験（試験 16493）の試験デザイン



HF=heart failure
†If the 10 mg target dose was not reached, then up-titration was considered at subsequent study visits, based on protocol-specified criteria.

In Japan, subjects were evaluated in clinic 4 weeks after up-titration to 10 mg.

Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Figure 9-1

2.7.3.1.2　　有効性解析の統計手法

2.7.3.1.2.1　　第Ⅱ相試験（試験 15371）

本試験の主要評価項目を、NT-proBNP（対数変換値）の第 12 週におけるベースラインからの変化量とした。主要評価項目の主解析では、ベルイシグアト高用量の 3 群（2.5mg 群、2.5-5mg 群、2.5-10mg 群）を併合し、2 標本 t 検定（片側有意水準α＝5%）を用いてプラセボ群と比較した。主要評価項目の副次解析では、各用量群（1.25 群、2.5mg 群、2.5-5mg 群、2.5-10mg 群）について、個別に 2 標本 t 検定（片側有意水準α＝5%）を用いてプラセボ群と比較した。副次解析による比較は階層的に 2.5-10mg 群から開始し、1.25mg 群まで用量の高い順に実施した。主解析において統計学的な有意差が示されなかった場合、副次解析における各用量群のプラセボ群との比較は探索的に実施することとした。

主要評価項目の主解析の解析対象集団は、治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）とした。PPS は、無作為割付けされた被験者のうち、ベースライン及び第 12 週の適切な NT-proBNP の測定値を有し、治験実施計画書からの重大な逸脱のないすべての被験者と定義した。また、無作為割付けされたすべての被験者を最大の解析対象集団（FAS）と定義し、主要評価項目について FAS を対象とした感度解析を行った。

試験 15371 の統計解析手法の詳細は、5.3.5.1.3 PH-38448/Section 16.1.9 を参照のこと。

2.7.3.1.2.2　第Ⅲ相試験（試験 16493）

本試験の主要評価項目を、CV 死又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間とした。主要評価項目の解析は、無作為割付け時の層別因子（地域及び人種）により層別した Log-rank 検定を用いて、ベルイシグアト群とプラセボ群を比較した。試験全体での有意水準を片側 2.5%（両側 5.0%）に制御した。CEC が盲検下で臨床イベントの中央判定を行い、主に CEC の判定結果を有効性の解析に用いた。死因が不確定であった死亡は CV 死イベントに含めた（5.3.5.1.5 PH-41322/Section 11.1.1.1）。無作為割付け時の層別因子を含めた Cox 比例ハザードモデルに基づき、プラセボ群に対するハザード比、相対リスク減少率〔（1－ハザード比）×100〕及び対応する両側 95%信頼区間（CI）を推定した。検定結果として示した p 値はすべて両側 p 値である。

副次評価項目のうち、CV 死までの期間、心不全による入院の初回発現までの期間、全死亡又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間、及び全死亡までの期間については、主要評価項目と同様に層別 Log-rank 検定を用いて解析した。心不全によるすべての入院までの期間については、Andersen-Gill モデルを用いて解析した。

副次評価項目は、主要評価項目において統計学的な有意差が示された場合に検定を行った。副次評価項目のうち、主要評価項目の構成要素（CV 死までの期間、心不全による入院の初回発現までの期間）については、多重性を調整せずに並行して検定を行った。副次評価項目のうち、すべての心不全による入院までの期間、全死亡又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間、及び全死亡までの期間の 3 つの評価項目については、階層的検定法を用いて試験全体の有意水準を維持した。

有効性の評価項目の解析対象集団は、Intention-to-Treat（ITT）集団とした。ITT 集団は、無作為割付けされたすべての被験者と定義した。有効性の解析は無作為割付けされた投与群に基づいて実施した。有効性の主解析は、主要評価項目の評価に必要な CV 死イベント数（782 件）の集積が予測された 2019 年 6 月 18 日をカットオフ日としたデータを用いた。また、補足的な解析として、主要評価項目及び副次評価項目、並びに、ニューヨーク心臓協会（NYHA）分類クラス、NT-proBNP 値及び健康関連 QOL の変化について、最終被験者の最終来院までのすべてのデータを含めた解析も実施した。

試験 16493 の統計解析手法及び事後解析の詳細は、5.3.5.1.5 PH-41322/Section 16.1.9 及び 5.3.5.1.6 16493_Additional analysis を参照のこと。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　第Ⅱ相試験（試験 15371）

2.7.3.2.1.1　試験対象集団

2.7.3.2.1.1.1　被験者の内訳

632 例がスクリーニングされ、24 ヵ国で計 456 例が無作為割付けされた。そのうち 1 例（ベルイシグアト 2.5mg 群）を除く 455 例に治験薬が投与された。試験（投与期及びフォローアップ期の両方）を完了した被験者は 348 例（76.3%）であった。試験を中止した被験者の割合は投与群間でおおむね同程度であり（19.8%～26.4%）、2.5mg 群で最も低かった。治験薬の投与を受けた 455 例のうち、投与期を完了しなかった被験者は 94 例（20.6%）であり、主な中止理由は、有害事象（9.2%）、被験者の意思による中止（3.9%）及び死亡（2.2%）であった（5.3.5.1.3 PH-38448/Section 8.1）。

FAS は 456 例（プラセボ群 92 例、ベルイシグアトの各群 91 例）、PPS は 351 例（プラセボ群 69 例、1.25mg 群 69 例、2.5mg 群 73 例、2.5-5mg 群 67 例、2.5-10mg 群 73 例）であった。

2.7.3.2.1.1.2　人口統計学的及びベースライン特性

人口統計学的特性は、投与群間でおおむね同様であった。FAS における年齢の平均値±標準偏差は 67.6±12.3 歳（範囲：30～93 歳）であり、男性が 80.3%であった。大多数（79.2%）の被験者が白人であり、アジア人が 16.9%、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 3.7%であった。地域は、西ヨーロッパが 51.1%、東ヨーロッパが 24.8%、アジア／太平洋地域が 17.8%、北米が 6.4%であった。ベースラインの疾患特性についても投与群間でおおむね同様であった。心不全増悪に関するインデックスイベントについては、約 2/3 は心不全による入院、1/3 は心不全増悪に対し外来での静注用利尿薬の投与を受けた被験者であった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.1.2/1、14.1.2/38）。

スクリーニング時の LVEF の平均値は 29.6%であり、ほとんど（70.2%）の被験者の LVEF は 35%以下であった。推算糸球体ろ過量（eGFR）の平均値は 58.4mL/min/1.73m^{2}であった。NYHA 分類はほとんどの被験者がクラスⅡ（49.8%）又はⅢ（45.8%）であった。インデックスイベント発現後、臨床的に安定してから無作為割付けまでの期間の中央値は 13.0 日（範囲：2～82 日）であった。FAS における NT-proBNP は投与群間で差があり（平均値の範囲：3,404.1～7,095.7pg/mL、中央値の範囲：2,644.2～4,042.6pg/mL）、各群内のばらつきも大きかった（標準偏差の範囲：2,680.0～10,773.0pg/mL）（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.1.2/38）。

2.7.3.2.1.1.3　心不全に対する標準治療

FAS における割合の高かったベースライン時の心不全に対する治療薬は、β遮断薬（90.1%）、アンジオテンシン系阻害薬（82.9%）、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）（62.3%）であった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.1.3/2）。71.7%が 3 剤の併用療法（利尿薬＋アンジオテンシン系阻害薬＋β遮断薬）、45.8%が 4 剤の併用療法（利尿薬＋アンジオテンシン系阻害薬＋β遮断薬＋MRA）を受けていた（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.1.3/73）。植込み型除細動器（ICD）の使用は 20.8%、両心室ペースメーカーの使用は 7.7%であった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.1.2/38）。

2.7.3.2.1.1.4 治験薬の増量及び用量調節

FAS において、第 56 日に目標用量とした 10mg の投与を受けていた被験者は、ベルイシグアト 2.5-10mg 群で 71.8%（56／91 例）、プラセボ群で 74.7%（56／92 例）であった（プラセボ群は見かけ上の増量）（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.1.4/13、14.1.4/16）。

2.7.3.2.1.2 有効性の結果

2.7.3.2.1.2.1 主要評価項目：第 12 週の NT-proBNP の変化量

NT-proBNP（対数変換値）の第 12 週におけるベースラインからの変化量を表 2.7.3.2-1 に、ベルイシグアト群とプラセボ群との群間差を表 2.7.3.2-2 に示す。NT-proBNP の第 12 週におけるベースラインからの変化量において、ベルイシグアトの高用量 3 群（2.5mg 群、2.5-5mg 群、2.5-10mg 群）の併合群とプラセボ群との間に統計学的な有意差は示されなかった〔p＝0.1506（片側）、2 標本 t 検定〕。

主解析で統計学的な有意差が示されなかったため、以後の解析はすべて探索的に実施した。NT-proBNP（対数変換値）の第 12 週におけるベースラインからの低下は、ベルイシグアトの用量増加に伴って大きくなり、2.5-10mg 群での低下が最も大きかった（プラセボ群に対する幾何平均値の比：0.779、90%CI：0.61～1.00）。主要評価項目に関するベルイシグアトの用量反応関係について検討するため、線形回帰モデルをあてはめた結果、傾きの点推定値は－0.026 であった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.2.1.2/3）。

NT-proBNP の第 12 週におけるベースラインからの変化量の部分集団解析では、いずれの部分集団においても全体集団とおおむね一貫した結果が示された（5.3.5.1.3 PH-38448/Figure 14.2.1.9/1）。

表 2.7.3.2-1 NT-proBNP（対数変換値）の第 12 週におけるベースラインからの変化量（試験 15371、PPS）

Treatment Group	N	Mean-log Scale	SD-log Scale	Geometric Mean Ratio - Back Transformed	Geometric SD - Back Transformed
Placebo	69	-0.280	0.8197	0.7554	2.2700
Vericiguat pool	213	-0.402	0.8603	0.6686	2.3639
Vericiguat 1.25 mg	69	-0.265	0.7658	0.7669	2.1509
Vericiguat 2.5 mg	73	-0.320	0.7799	0.7260	2.1814
Vericiguat 2.5 to 5 mg	67	-0.353	0.8404	0.7021	2.3175
Vericiguat 2.5 to 10 mg	73	-0.529	0.9475	0.5887	2.5793

The 3 highest vericiguat dose groups (2.5 mg, 2.5 to 5 mg, and 2.5 to 10 mg) were included in the pool.
Mean and SD are on the log scale (log [pg/mL]).
Geometric mean and SD are on the original scale (pg/mL).
NT-proBNP=N-terminal pro-brain natriuretic peptide.
Source: 5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.2.1.1 / 1, 14.2.1.2 / 1

表 2.7.3.2-2 NT-proBNP（対数変換値）の第 12 週におけるベースラインからの変化量のプラセボ群に対する群間比較（試験 15371、PPS）

Treatment Comparison	Difference of Means vs Placebo - log scale	90% CI of Difference	Ratio of Geometric Means vs Placebo - Back Transformed	90% CI of Ratio	t-test *p*-value (one-sided)
Vericiguat Pool	-0.1220	-0.32 to 0.07	0.885	0.73 to 1.08	0.1506
Vericiguat 1.25 mg	0.0151	-0.21 to 0.24	1.015	0.81 to 1.27	0.5444
Vericiguat 2.5 mg	-0.0396	-0.26 to 0.18	0.961	0.77 to 1.20	0.3841
Vericiguat 2.5 to 5 mg	-0.0731	-0.31 to 0.16	0.930	0.73 to 1.18	0.3042
Vericiguat 2.5 to 10 mg	-0.2494	-0.50 to -0.00	0.779	0.61 to 1.00	0.0483

The 3 highest vericiguat dose groups (2.5 mg, 2.5 to 5 mg, 2.5 to 10 mg) were included in the pool.
Mean and SD are on the log scale (log [pg/mL]).
Geometric mean and SD are on the original scale (pg/mL).
Since the primary analysis was not significant, all *p*-values are only descriptive.
CI=confidence interval; NT-proBNP=N-terminal pro-brain natriuretic peptide.
Source: 5.3.5.1.3 PH-38448, Table 14.2.1.1 / 2, 14.2.1.2 / 2

2.7.3.2.1.2.2 探索的評価項目

2.7.3.2.1.2.2.1 臨床的有効性の変数

試験 15371 では臨床的有効性のエンドポイントの投与群間の差を検討するための十分な検出力を有していなかったが、FAS における臨床イベント（心不全による入院、CV 死、CV 入院、全死亡、慢性心不全による緊急来院）の複合エンドポイント及び各構成要素のイベント発現について探索的に評価した（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.2.2.4.1/4）。

第 12 週までにおける心不全による入院又は CV 死の複合エンドポイント、心不全による入院、CV 死、CV 入院、又は全死亡を発現した被験者の割合は、全体的に 2.5-5mg 群及び 2.5-10mg 群で低かった（表 2.7.3.2-3）。また、心不全による入院又は CV 死の複合エンドポイントの初回発現までの期間において、プラセボ群に対するハザード比は 2.5-10mg 群で最も低かった（表 2.7.3.2-4）。心不全による入院の初回発現までの期間は、第 12 週まで、投与期、又はフォローアップ期終了時までのいずれの評価期間においても、プラセボ群と比較して 2.5-5mg 群及び 2.5-10mg 群で長かった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.2.2.4.3/92、14.2.2.4.3/102、14.2.2.4.3/ 112）。

更に、フォローアップ期終了時までの生存率は、プラセボ群と比較して 2.5-5mg 群及び 2.5-10mg 群で高かった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.2.2.4.3/107）。

表 2.7.3.2-3 第 12 週までに臨床イベントを発現した被験者の割合（試験 15371、FAS）

	Placebo	Vericiguat Treatment Groups				Total
		1.25 mg	2.5 mg	2.5-5 mg	2.5-10 mg	
Variable	N=92 n (%)	N=91 n (%)	N=91 n (%)	N=91 n (%)	N=91 n (%)	N=456 n (%)
Composite HF hosp + CV death	18 (19.6)	17 (18.7)	18 (19.8)	11 (12.1)	10 (11.0)	74 (16.2)
HF hospitalization	16 (17.4)	16 (17.6)	16 (17.6)	9 (9.9)	9 (9.9)	66 (14.5)
CV death	3 (3.3)	4 (4.4)	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (2.2)	13 (2.9)
CV hospitalization	18 (19.6)	16 (17.6)	17 (18.7)	11 (12.1)	11 (12.1)	73 (16.0)
All-cause death	3 (3.3)	4 (4.4)	3 (3.3)	3 (3.3)	2 (2.2)	15 (3.3)

CEC=Clinical Events Committee; CV=cardiovascular; HF=heart failure; hosp=hospitalization.
Source: 5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.2.2.4.1 / 2

表 2.7.3.2-4 第 12 週までにおける臨床イベント発現までの期間のハザード比（試験 15371、FAS）

	Vericiguat Group vs Placebo Hazard Ratio (95% CI)			
Variable	1.25 mg	2.5 mg	2.5-5 mg	2.5-10 mg
Time to composite HF hosp + CV death	0.97 (0.50-1.88)	1.01 (0.52-1.94)	0.63 (0.30-1.34)	0.53 (0.25-1.16)
Time to HF hosp	1.03 (0.51-2.05)	1.01 (0.50-2.02)	0.58 (0.26-1.32)	0.54 (0.24-1.23)
Time to CV death	1.34 (0.30-5.98)	0.67 (0.11-4.00)	0.69 (0.12-4.13)	0.66 (0.11-3.97)
Time to CV hosp	0.90 (0.46-1.77)	0.94 (0.49-1.83)	0.64 (0.30-1.34)	0.59 (0.28-1.26)
Time to all-cause death	1.34 (0.30-5.98)	1.00 (0.20-4.95)	1.03 (0.21-5.13)	0.66 (0.11-3.97)

Hazard ratio and CI were derived from Cox Proportional Hazard model.
CEC=Clinical Events Committee; CI=confidence interval; CV=cardiovascular; HF=heart failure; hosp=hospitalization.
Source: 5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.2.2.4.3 / 86, Table 14.2.2.4.3 / 87, Table 14.2.2.4.3 / 90, Table 14.2.2.4.3 / 91, Table 14.2.2.4.3 / 92

2.7.3.2.1.2.2.2 NYHA 分類クラスのベースラインからの変化

FAS において、ベースラインと比較して第 12 週に NYHA 分類クラスの改善が認められた被験者の割合は、プラセボ群の 28.8%（21 例）に対し、1.25mg 群で 35.7%（25 例）、2.5mg 群で 36.0%（27 例）、2.5-5mg 群で 34.8%（24 例）及び 2.5-10mg 群で 40.5%（30 例）であり、2.5-10mg 群で最も高かった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.2.2.5/2）。

2.7.3.2.1.3 有効性の結果のまとめ

- 主要評価項目の主解析における NT-proBNP の第 12 週でのベースラインからの変化量において、ベルイシグアトの高用量 3 群（2.5mg 群、2.5-5mg 群、2.5-10mg 群）の併合群とプラセボ群との間に統計学的な有意差は示されなかった。

- 主要評価項目の主解析で統計学的な有意差が示されなかったため、以後の解析は探索的に実施した。ベルイシグアト群の高用量群ほど NT-proBNP の第 12 週でのベースラインからの低下（変化量の平均値）は大きく、ベルイシグアト 2.5-10mg 群で最も低下していた(幾何平均値の比：0.779、90%CI：0.61～1.00)。1.25mg 群における NT-proBNP の第 12 週でのベースラインからの変化量は、プラセボ群と同程度であった。

- 臨床イベント（死亡、CV イベント）の発現において、プラセボ群と比較してベルイシグアト 2.5-5mg 群及び 2.5-10mg 群で臨床イベントの発現割合は低く、初回イベント発現までの期間が長かった。

- NYHA 分類クラスの第 12 週でのベースラインからの変化において、ベルイシグアト 2.5-10mg 群で最も高い改善が認められた。

2.7.3.2.1.4 日本人集団の結果

2.7.3.2.1.4.1 試験対象集団

試験 15371 において、日本人被験者 30 例（プラセボ群 5 例、ベルイシグアト 1.25mg 群 8 例、2.5mg 群 5 例、2.5-5mg 群 4 例、2.5-10mg 群 8 例）が無作為割付けされ、すべての被験者に治験薬が投与された。試験（投与期及びフォローアップ期の両方）を完了した被験者は 27 例（90.0%）であり、プラセボ群の 1 例及び 2.5-5mg 群の 2 例が試験を中止した。そのうち有害事象により試験を中止した被験者は 2.5-5mg 群の 1 例であった。日本人集団の FAS は 30 例、PPS は 27 例（プラセボ群 4 例、1.25mg 群 8 例、2.5mg 群 5 例、2.5-5mg 群 2 例、2.5-10mg 群 8 例）であった（5.3.5.1.4 15371_J-analysis/Table 14.1.1/1、14.1.1/5）。

日本人集団の人口統計学的及びベースラインの疾患特性については、各投与群の被験者数が少数のためばらつきはあるものの、全体的に投与群間で明らかな不均衡はみられなかった。FAS における年齢の平均値±標準偏差は 69.9±14.1 歳（範囲：30～93 歳）であり、男性が 86.7%であった。スクリーニング時の LVEF の平均値は 28.0%であり、80.0%の被験者の LVEF は 35%以下であった。eGFR の平均値は 47.4mL/min/1.73m^2 であった。NYHA 分類はほとんどの被験者がクラスⅡ（76.7%）であった。インデックスイベント発現後、臨床的に安定してから無作為割付けまでの期間の中央値は 20.0 日（範囲：2～82 日）であった。NT-proBNP の投与群ごとの平均値の範囲は 2,598.4～12,197.1pg/mL（中央値の範囲：1,678.1～8,636.0pg/mL、標準偏差の範囲：1,554.8～13,026.0pg/mL）であった（5.3.5.1.4 15371_J-analysis/Table 14.1.2/1、14.1.2/40）。

割合の高かった心不全に対する標準治療は、利尿薬が 93.3%、β遮断薬が 86.7%及びアンジオテンシン系阻害薬が 80.0%であった。60.0%が 3 剤の併用療法（利尿薬＋アンジオテンシン系阻害薬＋β遮断薬）、40.0%が 4 剤の併用療法（利尿薬＋アンジオテンシン系阻害薬＋β遮断薬＋MRA）を受けていた。ICD 及び両心室ペースメーカーの使用はそれぞれ各 1 例であった（5.3.5.1.4 15371_J-analysis/Table 14.1.2/40、14.1.3/1、14.1.3/73）。

FAS において、第 56 日に目標用量とした 10mg の投与を受けていた被験者は、ベルイシグアト 2.5-10mg 群で 62.5%（5／8 例）、プラセボ群で 75.0%（3／4 例）であった（プラセボ群は見かけ上の増量）（5.3.5.1.4 15371_J-analysis/Table 14.1.4/13、14.1.4/16）。

全体集団と比較して、体重（全体集団及び日本人集団の平均値はそれぞれ 80.48kg、65.34kg）、NYHA 分類クラス Ⅰ／Ⅱの割合（52.6%、90.0%）、虚血性心疾患の合併の割合（53.1%、26.7%）、心房細動／粗動の合併の割合（33.8%、46.7%）、eGFR の平均値（58.4mL/min/1.73m^2、47.4mL/min/1.73m^2）、インデックスイベント発現後、臨床的に安定してから無作為割付けまでの期間の中央値（13.0 日、20.0 日）などで違いがみられたが、全体的に人口統計学的及びベースライン特性は全体集団と日本人集団でおおむね同様であった（5.3.5.1.3 PH-38448/Table 14.1.2/1、14.1.2/38、5.3.5.1.4 15371_J-analysis/Table 14.1.2/1、14.1.2/40）。

2.7.3.2.1.4.2 有効性の結果

日本人集団における NT-proBNP（対数変換値）の第 12 週でのベースラインからの変化量を表 2.7.3.2-5 に、ベルイシグアト群とプラセボ群との群間差を表 2.7.3.2-6 に示す。ベースラインからの変化量（平均値）は、プラセボ群で－0.857log（pg/mL）、ベルイシグアト併合群で－0.754log（pg/mL）であった。ベルイシグアト併合群とプラセボ群の差は 0.1032log（pg/mL）（両側 90%CI：－0.59～0.79）、幾何平均値の比は 1.109（両側 90%CI：0.56～2.21）であった。

ベルイシグアトの各投与群における NT-proBNP（対数変換値）のベースラインからの変化量については、各投与群の平均値にばらつきがあり、投与量の増加に伴う明らかな傾向は認められなかった。

表 2.7.3.2-5 NT-proBNP（対数変換値）の第 12 週におけるベースラインからの変化量（試験 15371、日本人集団、PPS）

Treatment Group	N	Mean-log Scale	SD-log Scale	Geometric Mean Ratio - Back Transformed	Geometric SD - Back Transformed
Placebo	4	-0.857	0.6887	0.4240	1.9912
Vericiguat pool	15	-0.754	0.7065	0.4701	2.0270
Vericiguat 1.25 mg	8	0.121	0.7614	1.1291	2.1413
Vericiguat 2.5 mg	5	-0.929	0.8100	0.3947	2.2480
Vericiguat 2.5 to 5 mg	2	-1.124	0.5010	0.3249	1.6504
Vericiguat 2.5 to 10 mg	8	-0.553	0.6930	0.5752	1.9998

CI=confidence interval; NT-proBNP=N-terminal fragment of the prohormone brain natriuretic peptide.
The 3 highest vericiguat dose groups (2.5 mg, 2.5 to 5 mg, and 2.5 to 10 mg) were included in the pool.
Mean and SD are on the log scale (log [pg/mL]).
Geometric mean and SD are on the original scale (pg/mL).
Source: 5.3.5.1.4 15371_J-analysis/Table 14.2.1.1 / 1, 14.2.1.2 / 1

表 2.7.3.2-6 NT-proBNP（対数変換値）の第 12 週におけるベースラインからの変化量のプラセボ群に対する群間比較（試験 15371、日本人集団、PPS）

Treatment Comparison	Difference of Means vs Placebo - log scale	90% CI of Difference	Ratio of Geometric Means vs Placebo - Back Transformed	90% CI of Ratio
Vericiguat Pool	0.1032	-0.59 to 0.79	1.109	0.56 to 2.21
Vericiguat 1.25 mg	0.9794	0.16 to 1.80	2.663	1.17 to 6.06
Vericiguat 2.5 mg	-0.0717	-1.04 to 0.89	0.931	0.35 to 2.45
Vericiguat 2.5 to 5 mg	-0.2664	-1.46 to 0.93	0.766	0.23 to 2.53
Vericiguat 2.5 to 10 mg	0.3049	-0.46 to 1.07	1.357	0.63 to 2.92

CI=confidence interval; NT-proBNP=N-terminal fragment of the prohormone brain natriuretic peptide.
The 3 highest vericiguat dose groups (2.5 mg, 2.5 to 5 mg, 2.5 to 10 mg) were included in the pool.
Mean and SD are on the log scale (log [pg/mL]).
Geometric mean and SD are on the original scale (pg/mL).
Source: 5.3.5.1.4 15371_J-analysis/Table 14.2.1.1 / 2, 14.2.1.2 / 2

FAS における、臨床的有効性のエンドポイントとして評価した臨床イベントは、第 12 週までに、心不全による入院がプラセボ群で 2 例、2.5mg 群で 1 例及び 2.5-5mg 群で 1 例、CV 入院がプラセボ群で 2 例、2.5mg 群で 1 例及び 2.5-5mg 群で 1 例に認められた。いずれの投与群においても、CV 死、全死亡及び慢性心不全による緊急来院は観察されなかった（表 2.7.3.2-7、5.3.5.1.4 15371_J-analysis/Table 14.2.2.4.1/2）。更に、フォローアップ期終了時までに、いずれの投与群においても日本人被験者に CV 死及び全死亡は観察されなかった（5.3.5.1.4 15371_J-analysis/Table 14.2.2.4.3/49、14.2.2.4.3/50）。

表 2.7.3.2-7 第 12 週までに臨床イベントを発現した被験者の割合（試験 15371、日本人集団、FAS）

	Placebo	Vericiguat Treatment Groups				Total
		1.25 mg	2.5 mg	2.5-5 mg	2.5-10 mg	
Variable	N=5 (100%)	N=8 (100%)	N=5 (100%)	N=4 (100%)	N=8 (100%)	N=30 (100%)
Composite HF hosp + CV death	2 (40.0%)	0	1 (20.0%)	1 (25.0%)	0	4 (13.3%)
HF hospitalization	2 (40.0%)	0	1 (20.0%)	1 (25.0%)	0	4 (13.3%)
CV death	0	0	0	0	0	0
CV hospitalization	2 (40.0%)	0	1 (20.0%)	1 (25.0%)	0	4 (13.3%)
All-cause death	0	0	0	0	0	0
CEC=Clinical Events Committee; CV=cardiovascular; HF=heart failure; hosp=hospitalization. Source: 5.3.5.1.4 15371_J-analysis/Table 14.2.2.4.1 / 2, Table 14.2.2.4.3 / 31, 14.2.2.4.3 / 32						

NYHA 分類クラスの評価について、FAS においてベースラインと比較して投与終了時に NYHA 分類クラスの改善が認められた被験者の割合は、プラセボ群の 25.0%（1 例）に対し、1.25mg 群、2.5mg 群、2.5-5mg 群及び 2.5-10mg 群でそれぞれ 25.0%（2 例）、40.0%（2 例）、50.0%（1 例）及び 37.5%（3 例）であった（5.3.5.1.4 15371_J-analysis/Table 14.2.2.5/2）。

2.7.3.2.1.4.3 日本人集団の有効性の結果のまとめ

日本人集団における有効性の主要評価項目の結果は、2.5mg 群、2.5-5mg 群、2.5-10mg 群の 3 群における NT-proBNP（対数変換値）の低下は全体集団と同程度であるものの、プラセボ群での変化が大きく、割付けられた日本人被験者が少数であることからも解釈は困難であった。探索的に評価した臨床的有効性のエンドポイント（臨床イベントの発現）についても、イベント数が非常に少数であることから解釈は困難であるが、ベルイシグアトの用量依存的な発現の増加は認められなかった。

2.7.3.2.2 第Ⅲ相試験（試験 16493）

2.7.3.2.2.1 試験対象集団

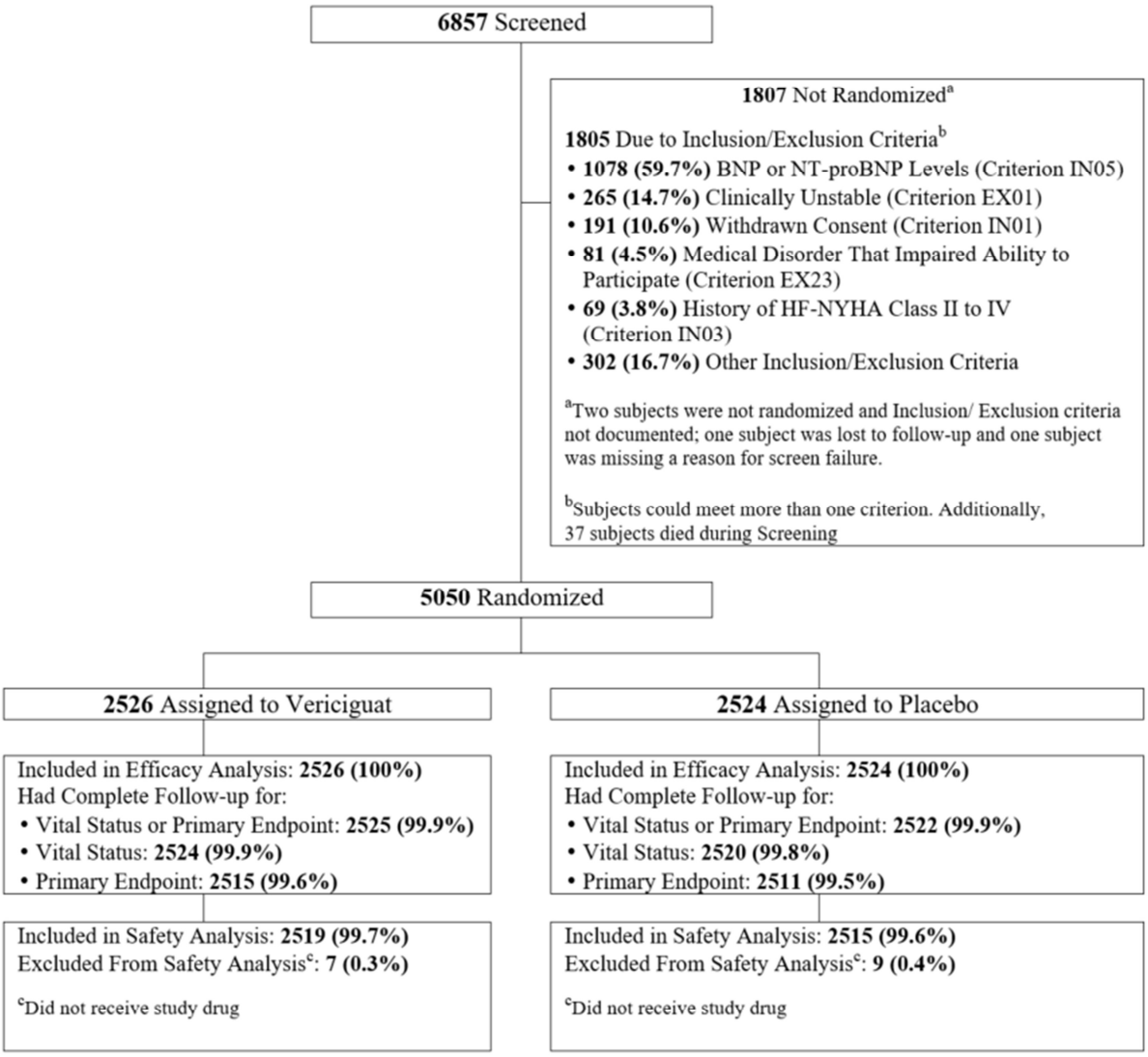
2.7.3.2.2.1.1 被験者の内訳

試験 16493 の被験者の内訳を図 2.7.3.2-1 に、有効性の主要評価項目（CV 死又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間）を評価した被験者の概要を表 2.7.3.2-8 に示す。

6,857 例の被験者がスクリーニングされ、42 ヵ国で計 5,050 例（ベルイシグアト群 2,526 例、プラセボ群 2,524 例）が無作為割付けされ ITT 集団に含まれた。そのうち、2019 年 6 月 18 日をカットオフ日とした有効性の主解析の評価期間において、主要評価項目の評価を完了した被験者の割合はベルイシグアト群で 99.6%、プラセボ群で 99.5%であり、生存状況の評価を行った被験者の割合はそれぞれ 99.9%及び 99.8%であった。主要評価項目の評価期間の中央値はベルイシグアト群で 11.1 ヵ月、プラセボ群で 10.4 ヵ月であり、総評価期間はそれぞれ 2,668.9 人年及び 2,572.0 人年であった。全死亡の評価を行った被験者の割合は両投与群共に 99.9%であり、全死亡の評価期間の中央値はベルイシグアト群で 13.8 ヵ月、プラセボ群で 13.5 ヵ月、総評価期間はそれぞれ 3,206.5 人年及び 3,165.2 人年であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-36）。

無作為割付けされた被験者のうち、ほとんどの被験者（ベルイシグアト群 2,519 例、プラセボ群 2,515 例）が少なくとも 1 回治験薬の投与を受け、61.7%が最終被験者の最終来院までの評価期間に治験薬の投与を完了した。治験薬の投与を中止した被験者の割合はベルイシグアト群で 38.6%、プラセボ群で 37.9%であり、投与群間で同程度であった。最も割合の高かった治験薬の投与を中止した理由は死亡であり、ベルイシグアト群で 14.2%、プラセボ群で 15.3%であった（死亡により試験を中止した被験者の割合は 21.4%及び 21.9%）。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合はベルイシグアト群で 7.0%、プラセボ群で 6.4%であり、両投与群で同程度であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-3）。最も割合の高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は低血圧であり、ベルイシグアト群で 1.9%、プラセボ群で 1.3%であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-22）。

図 2.7.3.2-1 被験者の内訳（試験 16493）



BNP=brain natriuretic peptide; EX=exclusion; HF=heart failure; IN=inclusion;
NT-proBNP=N-terminal pro-brain natriuretic peptide; NYHA=New York Heart Association.
Based on data up to the primary completion data (18Jun2019).
Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Figure 14.1-1

表 2.7.3.2-8 主要評価項目を評価した被験者の概要（試験 16493、ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

	Vericiguat (N=2526)	Placebo (N=2524)	Total (N=5050)
Minimum follow-up†			
28 Days	2415	2385	4800
4 Months	2099	2053	4152
8 Months	1621	1555	3176
12 Months	1154	1097	2251
16 Months	826	772	1598
20 Months	577	559	1136
24 Months	348	324	672
Mean (SD) length of follow-up (months)	12.7 (8.4)	12.2 (8.4)	12.5 (8.4)
Median (Q1, Q3) length of follow-up (months)	11.1 (6.5, 19.1)	10.4 (6.1, 18.7)	10.8 (6.3, 18.9)
Total patient-years of follow-up‡	2668.9	2572.0	5240.9
Total potential patient-years of follow-up§	2681.2	2582.7	5263.9
% of follow-up‖	99.5	99.6	99.6

† Counts in these rows indicate the number of subjects with at least the amount of follow-up given in the first column.
‡ Computed for each subject as the day of randomization to the day of the first occurrence of a primary endpoint event, the last available information on primary endpoint event, or the primary completion date (18Jun2019).
§ Computed for each subject as the day of randomization to the day of the earlier instance of a primary endpoint event, death or the primary completion date (18Jun2019).
‖ % of follow-up = (Patient-years of follow-up / Potential patient-years of follow-up) x 100.
SD = Standard deviation; Q1 = 25th percentile; Q3 = 75th percentile.
Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).
Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-35

2.7.3.2.2.1.2 人口統計学的及びベースライン特性

ITT 集団における人口統計学的特性を表 2.7.3.2-9 に、ベースラインの疾患特性を表 2.7.3.2-10 に示す。

人口統計学的特性は投与群間でおおむね同様であった。年齢の平均値は 67.3 歳（範囲：23～98 歳）であり、男性が 76.1%であった。大多数の被験者が白人（64.1%）であり、アジア人が 22.4%であった。地域は、被験者の約半数がヨーロッパ（イスラエル、南アフリカを含む）であり、アジア／太平洋地域、米国（ラテンアメリカ及び南米を含む）がそれぞれ約 1／4 であった（表 2.7.3.2-9）。

HFrEF の初回診断から無作為割付けまでの期間の平均値は 4.8 年であった（表 2.7.3.2-10）。組入れ基準におけるインデックスイベント（心不全による入院又は外来での静注用利尿薬の投与）から無作為割付けまでの期間を、試験 15371 の 4 週間以内に対し、試験 16493 では心不全による入院から 6 ヵ月以内又は静注用利尿薬の投与から 3 ヵ月以内としたことなどから、高リスクを有する患者が幅広く組入れられた（2.5.4.3）。被験者の 66.9%は心不全による入院から 3 ヵ月以内、17.2%は心不全による入院から 3～6 ヵ月以内、15.9%は心不全増悪に対し外来での静注用利尿薬の投与を受けてから 3 ヵ月以内に無作為割付けされた。インデックスイベント発現から無作為割付けまでの期間の中央値は 32.0 日（範囲：2～621 日）であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-13）。入院中に無作為割付けされた被験者の割合は 11.4%であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-14）。無作為割付け時の NYHA 分類は、ほとんどの被験者がクラスⅡ（58.9%）又はクラスⅢ（39.7%）であった。NT-proBNP の中央値は 2,816.0pg/mL（範囲：10～175,000pg/mL）であった（表 2.7.3.2-10）。

多く報告された心不全以外の病歴は、高血圧（79.1%）、冠動脈疾患（58.4%）、高脂血症（57.3%）、糖尿病（46.9%）、心房細動（45.0%）及び心筋梗塞（42.1%）であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-15、14.1-16）。

スクリーニング時（無作為割付け前 12 ヵ月以内）の LVEF の平均値は 28.9%であり、被験者の約半数（49.3%）の LVEF は 30%未満であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-11）。無作為割付け時の eGFR の平均値は 61.5mL/min/1.73m^2 であり（MDRD 式）、eGFR が 30mL/min/1.73m^2 以下であった被験者の割合は 10.0%であった（表 2.7.3.2-10）。

表 2.7.3.2-9　人口統計学的特性（試験 16493、ITT 集団）

	Vericiguat		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	2,526		2,524		5,050	
Gender						
Male	1,921	(76.0)	1,921	(76.1)	3,842	(76.1)
Female	605	(24.0)	603	(23.9)	1,208	(23.9)
Age (Years)						
≤50	223	(8.8)	247	(9.8)	470	(9.3)
51 to 60	446	(17.7)	427	(16.9)	873	(17.3)
61 to 70	758	(30.0)	753	(29.8)	1,511	(29.9)
71 to 80	737	(29.2)	778	(30.8)	1,515	(30.0)
≥81	362	(14.3)	319	(12.6)	681	(13.5)
Mean	67.5		67.2		67.3	
SD	12.2		12.2		12.2	
Median	69.0		68.0		69.0	
Range	24 to 98		23 to 97		23 to 98	
Race						
American Indian Or Alaska Native	24	(1.0)	28	(1.1)	52	(1.0)
Asian	571	(22.6)	561	(22.2)	1,132	(22.4)
Black	123	(4.9)	126	(5.0)	249	(4.9)
Multi-Racial	183	(7.2)	180	(7.1)	363	(7.2)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	3	(0.1)	11	(0.4)	14	(0.3)
Not Reported	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
White	1,621	(64.2)	1,618	(64.1)	3,239	(64.1)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	410	(16.2)	403	(16.0)	813	(16.1)
Not Hispanic Or Latino	2,044	(80.9)	2,065	(81.8)	4,109	(81.4)
Not Reported	39	(1.5)	29	(1.1)	68	(1.3)
Unknown	33	(1.3)	27	(1.1)	60	(1.2)
Geographic Region						
Eastern Europe	848	(33.6)	846	(33.5)	1,694	(33.5)
Western Europe	443	(17.5)	446	(17.7)	889	(17.6)
Asia Pacific	592	(23.4)	591	(23.4)	1,183	(23.4)
Latin and South America	362	(14.3)	362	(14.3)	724	(14.3)
North America	281	(11.1)	279	(11.1)	560	(11.1)
Race in North America						
Black	62	(2.5)	61	(2.4)	123	(2.4)
Non-Black	219	(8.7)	218	(8.6)	437	(8.7)
Outside North America	2,245	(88.9)	2,245	(88.9)	4,490	(88.9)

Source: 5.3.5.1.5 PH-41322 /Table 14.1-8

表 2.7.3.2-10 ベースラインの疾患特性（試験 16493、ITT 集団）

	Vericiguat		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	2,526		2,524		5,050	
Height (cm)						
Subjects with data	2510		2497		5007	
Mean	168.0		168.0		168.0	
SD	9.9		9.8		9.9	
Median	168.0		168.0		168.0	
Range	130.0 to 202.0		114.0 to 203.2		114.0 to 203.2	
Weight (kg)						
Subjects with data	2516		2506		5022	
Mean	78.6		79.2		78.9	
SD	20.2		20.6		20.4	
Median	76.0		76.5		76.3	
Range	32.5 to 181.6		34.2 to 195.0		32.5 to 195.0	
Body Mass Index (kg/m^2)						
Subjects with data	2509		2495		5004	
Mean	27.7		27.9		27.8	
SD	5.8		6.1		5.9	
Median	26.8		26.9		26.9	
Range	14.2 to 55.6		15.1 to 63.0		14.2 to 63.0	
NT-proBNP at Randomization (pg/ml)						
Subjects with data	2414		2391		4805	
Mean	4803.7		4679.6		4741.9	
SD	7549.4		6053.6		6845.6	
Median	2803.5		2821.0		2816.0	
Range	10.0 to 175000.0		70.0 to 86155.0		10.0 to 175000.0	
eGFR Category at Randomization ($mL/min/1.73\ m^2$)						
≤30	259	(10.3)	247	(9.8)	506	(10.0)
>30 to ≤60	1,054	(41.7)	1,064	(42.2)	2,118	(41.9)
>60	1,161	(46.0)	1,174	(46.5)	2,335	(46.2)
Missing	52	(2.1)	39	(1.5)	91	(1.8)
eGFR at Randomization ($mL/min/1.73\ m^2$)						
Subjects with data	2474		2485		4959	
Mean	61.3		61.7		61.5	
SD	27.0		27.3		27.2	
Median	58.4		58.3		58.4	
Range	11.0 to 225.5		11.1 to 226.8		11.0 to 226.8	
Index Event						
HF Hospitalization within 3 Months	1,673	(66.2)	1,705	(67.6)	3,378	(66.9)
HF Hospitalization 3-6 Months	454	(18.0)	417	(16.5)	871	(17.2)
IV diuretic for HF (without hospitalization) within 3 Months	399	(15.8)	402	(15.9)	801	(15.9)

	Vericiguat		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Time of Primary Diagnosis of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction to Randomization (Year)						
Subjects with data	2525		2521		5046	
Mean	4.7		4.8		4.8	
SD	5.5		5.4		5.4	
Median	2.9		2.9		2.9	
Range	0.0 to 57.8		0.0 to 48.4		0.0 to 57.8	
Time of Earliest Diagnosis of Heart Failure to Randomization (with or without Reduced Ejection Fraction) (Year)						
Subjects with data	2525		2521		5046	
Mean	5.1		5.3		5.2	
SD	5.7		5.7		5.7	
Median	3.3		3.3		3.3	
Range	0.0 to 57.8		0.0 to 48.4		0.0 to 57.8	
NYHA Class at Baseline						
NYHA Class I	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
NYHA Class II	1,478	(58.5)	1,497	(59.3)	2,975	(58.9)
NYHA Class III	1,010	(40.0)	993	(39.3)	2,003	(39.7)
NYHA Class IV	35	(1.4)	31	(1.2)	66	(1.3)
Missing	3	(0.1)	1	(0.0)	4	(0.1)
CCSA Class at Baseline						
No Angina	2,148	(85.0)	2,147	(85.1)	4,295	(85.0)
CCSA Class 1	203	(8.0)	202	(8.0)	405	(8.0)
CCSA Class 2	121	(4.8)	123	(4.9)	244	(4.8)
CCSA Class 3	51	(2.0)	51	(2.0)	102	(2.0)
CCSA Class 4	3	(0.1)	1	(0.0)	4	(0.1)
Use of Sacubitril/Valsartan at Baseline						
Yes	360	(14.3)	371	(14.7)	731	(14.5)
No	2,161	(85.6)	2,148	(85.1)	4,309	(85.3)
Missing	5	(0.2)	5	(0.2)	10	(0.2)
History of Tobacco Use Assessed at Baseline						
Yes	1,477	(58.5)	1,495	(59.2)	2,972	(58.9)
No	1,049	(41.5)	1,029	(40.8)	2,078	(41.1)

NT-proBNP and creatinine for eGFR analyzed by central lab.
Source: 5.3.5.1.5 PH-41322 /Table 14.1-10

2.7.3.2.2.1.3　心不全に対する前治療及び併用療法

2.7.3.2.2.1.3.1　心不全に対する標準治療

本試験は、治験実施計画書に基づき、各地域の添付文書やガイドラインに従った心不全の標準治療を受けている被験者を対象とした（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 16.1.1）。ITT 集団においてベースラインの標準治療のデータを有する 5,040 例のうち、割合の高かった治療薬は、β遮断薬（93.1%）、レニン・アンジオテンシン系（RAS）阻害薬（87.4%）、MRA（70.3%）であった。新規の治療薬であるアンジオテンシン受容体／ネプリライシン阻害薬（ARNI）のサクビトリル／バルサルタン（国内では未承認）を使用していた被験者の割合は 14.5%であった。被験者の 91.4%が 2 剤以上の併用療法（β遮断薬、RAS 阻害薬、又は MRA）を受けており、59.7%が 3 剤の併用療法を受けていた。ICD の使用は 27.8%、両心室ペースメーカーの使用は 14.7%であった。各標準治療を使用しなかった主な理由は被験者又は医師の判断であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-22）。

本試験では各地域の添付文書やガイドラインに従って標準治療を受けている被験者を対象としたため、各地域の添付文書やガイドラインの違い、利用可能な治療薬や治療法の地域差により、各被験者に実施されていた標準治療は地域によって異なっていた（表 2.7.3.7-1～表 2.7.3.7-5）。全体的に、ベースライン時に MRA を投与されていた被験者の割合は北米と比較してその他の地域で高く、ICD 又は両心室ペースメーカーによる治療を受けていた被験者の割合は他の地域と比較して米国及び西ヨーロッパで高かった（表 2.7.3.7-4、表 2.7.3.7-5）。ベースライン時にサクビトリル／バルサルタンを使用していた被験者の割合は、本試験期間でのサクビトリル／バルサルタンの開発及び承認状況を反映し、北米、西ヨーロッパ及びアジア／太平洋地域でそれぞれ 26.5%、24.9%及び 17.9%であり、その他の地域では 9%未満であった。こうした標準治療の使用状況の各地域による差異は試験期間を通じて一定であった（表 2.7.3.7-6～表 2.7.3.7-10）。

本試験は、eGFR が 15～30mL/min/1.73m^2 の患者を含む、LVEF が 45%未満の広範な背景を有する HFrEF 患者を組み入れたため、心不全の治療として欧州心臓病学会（ESC）のガイドラインで推奨する RAS 阻害薬、β遮断薬、MRA 及び ICD 等の各療法の対象患者（例えば、RAS 阻害薬及びβ遮断薬では LVEF 40%以下の患者、MRA では LVEF 35%以下及び eGFR 30mL/min/1.73m^2 超の患者、ICD では LVEF 35%以下の患者）[1)]以外の被験者もわずかに含まれた。本試験における心不全治療の推奨クラス分類Ⅰでの使用状況をより正確に評価するために、各療法に対する禁忌又は不耐性を有する被験者を除外し、ガイドラインで推奨する心不全の各療法の基準を満たす被験者を対象に事後解析を行った結果、これらの被験者がベースライン時に各標準治療を行っていた割合は、β遮断薬が 95.5%、RAS 阻害薬が 94.7%、MRA が 78.9%、ICD の使用が 32.1%であった（表 2.7.3.7-11）。

有効性の主解析とした評価期間において、標準治療を減量又は中止した被験者の割合は、ベルイシグアト群で 44.2%、プラセボ群で 44.6%であり、各投与群で同程度であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-33）。標準治療の用量調節を行った主な理由は被験者又は医師の判断であり（ベルイシグアト群 34.4%、プラセボ群 34.9%）、低血圧の発現により標準治療の用量調節を行った被験者の割合は低かった（ベルイシグアト群 4.4%、プラセボ群 4.0%）。

2.7.3.2.2.1.3.2 その他の併用治療

ベースライン時にナトリウム-グルコース共輸送体-2（SGLT2）阻害薬を使用していた被験者の割合は 2.7%、イバブラジンを使用していた被験者は 6.0%であった（表 2.7.3.7-12、表 2.7.3.7-13）。

長時間作用型硝酸薬又は一酸化窒素（NO）供与体の併用を必要とする患者は本試験の対象から除外したが、狭心症発作に適応となる短時間作用型硝酸薬の併用は可能とした。ITT 集団において、有効性の主解析とした評価期間に硝酸薬を使用した被験者は 11.9%（ベルイシグアト群 10.8%、プラセボ群 12.9%）であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.3-34）。

2.7.3.2.2.1.4 治験薬の増量及び用量調節

有効性の主解析としたカットオフ日（2019 年 6 月 18 日）までの評価期間において、ベルイシグアト（すべての投与量）の投与期間は平均 375.5 日（最大：964 日）、10mg の投与期間は平均 362.0 日（最大：935 日）であり、プラセボでは平均 374.7 日（最大：966 日）であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-27、14.1-28）。投与量の平均は、ベルイシグアト群で 7.8mg、プラセボ群で 8.0mg（見かけ上の投与量）であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-34）。

本試験では、投与前の SBP の測定値及び臨床症状に基づく用量調節を行った（5.3.5.1.5 PH-41322/Section 16.1.1）。治験薬が投与された 5,034 例のうち、ベルイシグアト群で 81.9%、プラセボ群で 84.1%が目標用量の 10mg に増量した（プラセボ群は見かけ上の増量）。各評価時点で 10mg（プラセボ群では見かけ上の用量）を投与していた被験者の割合は、ベルイシグアト群では第 4～8 週で 72.6%、第 9～16 週で 79.9%、第 17～32 週で 85.3%、第 49～64 週で 89.2%、第 97～112 週で 91.9%であり、プラセボ群でそれぞれ 75.3%、82.2%、87.5%、91.4%及び 92.8%であった。試験期間を通じて、目標用量の 10mg を投与した被験者の割合はベルイシグアト群とプラセボ群で同程度であったが、各評価時点においてベルイシグアト群と比較してプラセボ群で約 1%～3%高かった。第 56 日までに 10mg に到達し、その後の投与期間の 80%以上で用量が維持された被験者の割合は、ベルイシグアト群で 61.6%、プラセボ群で 63.8%であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-32）。

治験薬の用量調節に関するデータを有する 4,913 例のうち、少なくとも 1 回減量を必要とした被験者の割合は、ベルイシグアト群で 8.9%、プラセボ群で 7.4%であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-33）。

2.7.3.2.2.2 有効性の結果

有効性の解析対象集団はITT集団とした。臨床イベントはCECが中央判定を行い、主にCECの判定結果を有効性の解析に用いた。有効性の主解析には、2019年6月18日をカットオフ日とした評価期間のデータを対象とした。ITT 集団のほとんどすべての被験者が本評価期間に主要評価項目の評価を完了したため、欠測データの影響を評価する感度解析は実施しなかった。本評価期間における主解析の結果は、最終被験者の最終来院までの期間における全データ、最終被験者の最終来院までの期間における治験薬投与終了後 14 日まで（On treatment 期間）のデータ、及び主解析としたカットオフまでの On treatment 期間のデータを対象とした解析結果とおおむね一致していた（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.2-1～14.2-43、Figure 14.2-1～14.2-16）。

本項では、ITT 集団を対象に、主に主解析としたカットオフまでの評価期間における有効性の結果を示す。

2.7.3.2.2.2.1 主要評価項目：CV死又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間

主要評価項目とした CV 死又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間、主要評価項目及びその各構成要素（CV 死、心不全による入院）の 100 人年あたりの発現リスクについてそれぞれ表 2.7.3.2-11 及び表 2.7.3.2-12 に示す。CV 死又は心不全による入院を発現した被験者の割合は、ベルイシグアト群で 35.5%（897／2,526 例）、プラセボ群で 38.5%（972／2,524 例）、発現率はそれぞれ 33.6／100 人年及び 37.8／100 人年であった。CV 死又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.90（95%CI：0.82～0.98、p＝0.019）、相対リスク減少率は 10%であり、プラセボ群に対するベルイシグアト群の優越性が示された。

CV 死又は心不全による入院の初回発現までの期間について、プラセボ群に対するベルイシグアト群の延長効果は、試験期間を通じて持続した（図 2.7.3.2-2）。100 人年あたりの発現率について、プラセボ群に対するベルイシグアト群の絶対リスク減少率は 4.2%であり、1 年間のベルイシグアトによる治療で 1 件の主要評価項目のイベント発現を抑制するために必要な例数（Number Needed to Treat: NNT）は24例であった（表 2.7.3.2-12）。

主要評価項目について、感度分析を目的とした事後解析を実施した。主解析における CEC の中央判定では死因が不確定であった死亡を CV 死イベントに含めたため（5.3.5.1.5 PH-41322/Section 11.1.1.1）、CEC による判定結果から死因が不確定であった CV 死イベントを除外した解析を実施した結果、プラセボ群に対するハザード比は 0.89（95%CI：0.81～0.98）であった（表 2.7.3.7-14）。また、治験責任（分担）医師の臨床イベント評価による主要評価項目の結果では、プラセボ群に対するハザード比は 0.92（95%CI：0.84～1.00）であった（表 2.7.3.7-15）。これらの事後解析の結果は、いずれも主解析の結果と一貫していた。

表 2.7.3.2-11 CV 死又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間（試験 16493、ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

	Vericiguat (N=2526)				Placebo (N=2524)				Treatment Comparison	
	n	(%)	Annual %[†]	KM% (95% CI)[‡]	n	(%)	Annual %[†]	KM% (95% CI)[‡]	HR (95% CI)[§]	p-Value[‖]
Primary Composite Endpoint	897	(35.5)	33.6	43.9 (41.5, 46.4)	972	(38.5)	37.8	46.9 (44.4, 49.4)	0.90 (0.82, 0.98)	0.019
Heart Failure Hospitalization	691	(27.4)			747	(29.6)				
Cardiovascular Death	206	(8.2)			225	(8.9)				

For subjects with multiple events, only the first event contributing to the composite endpoint is counted in the table.
[†] Total subjects with an event per 100 subject years at risk.
[‡] Kaplan-Meier estimate and confidence interval at 2 years.
[§] Hazard ratio (Vericiguat over Placebo) and confidence interval from Cox proportional hazard model controlling for stratification factors (defined by region and race).
[‖] From log-rank test stratified by the stratification factors defined by region and race.
N=Number of subjects in ITT population. n=Number of subjects with an event.
Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).
Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.2-22

表 2.7.3.2-12 主要評価項目及び各構成要素における絶対リスク減少率（試験 16493、ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

	Vericiguat (N=2526)			Placebo (N=2524)			Treatment Comparison (Placebo-Vericiguat)			
	n	(%)	Annual %†	n	(%)	Annual %†	HR (95% CI)‡	p-Value§	Annualized Absolute Risk Reduction %	Number Needed to Treat‖
Primary Composite Endpoint	897	(35.5)	33.6	972	(38.5)	37.8	0.90 (0.82, 0.98)	0.019	4.18	23.9
CV Death	414	(16.4)	12.9	441	(17.5)	13.9	0.93 (0.81, 1.06)	0.269	1.02	97.9
1st Heart Failure Hospitalization	691	(27.4)	25.9	747	(29.6)	29.1	0.90 (0.81, 1.00)	0.048	3.16	31.6

For subjects with multiple events, only the first event contributing to the composite endpoint is counted in the table.

† Total subjects with an event per 100 subject years at risk.

‡ Hazard ratio (Vericiguat over Placebo) and confidence interval from Cox proportional hazard model controlling for stratification factors (defined by region and race).

§ From log-rank test stratified by the stratification factors defined by region and race.

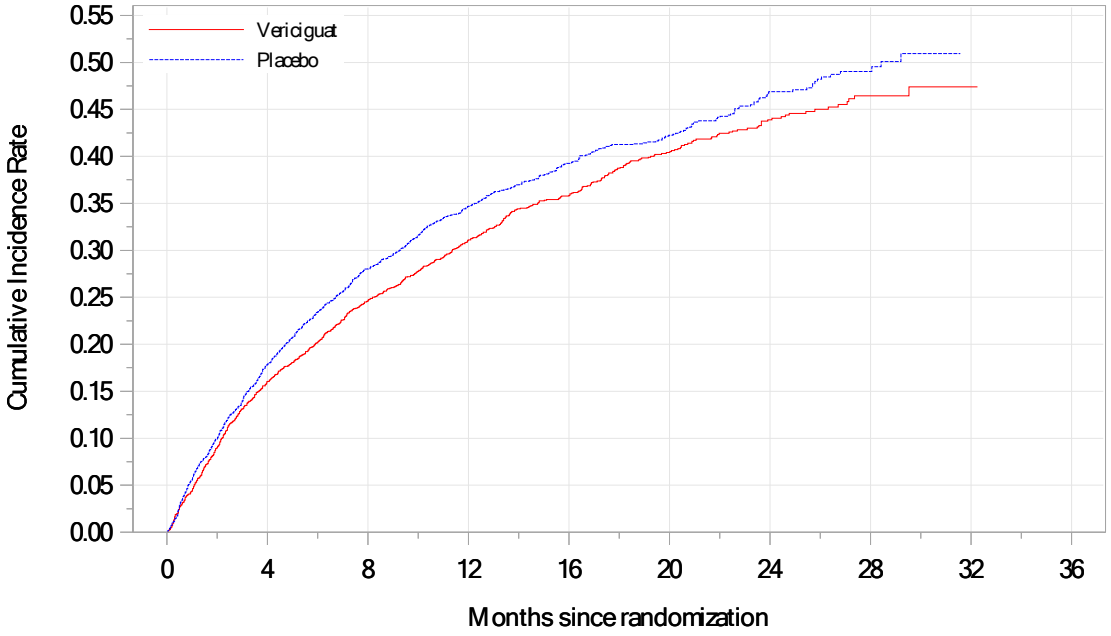
‖ Calculated as 100 divided by the difference in annual event rates (Placebo-Vericiguat). NNT is the number of patients who would need to be treated over an average of 1 year to prevent 1 endpoint event.

N=Number of subjects in ITT population. n=Number of subjects with an event.

Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).

5.3.5.1.6 16493_Additional analysis/Table 34

図 2.7.3.2-2　CV 死又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 16493、ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）



Number of subjects at risk

Vericiguat	2526	2099	1621	1154	826	577	348	125	1	0
Placebo	2524	2053	1555	1097	772	559	324	110	0	0

Cumulative number of events up to the time point

Vericiguat	0	402	609	733	803	857	885	896	897	897
Placebo	0	448	694	823	890	924	960	969	972	972

Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).
Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Figure 14.2-4

2.7.3.2.2.2.2 副次評価項目

2.7.3.2.2.2.2.1 CV 死までの期間

CV 死までの期間について表 2.7.3.2-13 に示す。CV 死に至った被験者の割合は、ベルイシグアト群で 16.4%（414／2,526 例）、プラセボ群で 17.5%（441／2,524 例）、発現率はそれぞれ 12.9／100 人年及び 13.9／100 人年であった。CV 死までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.93〔95%CI：0.81～1.06、p＝0.269（多重性の調整は実施していない）〕、相対リスク減少率は 7%であり、統計学的な有意差は示されなかった。

CV 死までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-3 に示す。100 人年あたりの発現率について、プラセボ群に対するベルイシグアト群の絶対リスク減少率は 1.0％であった（表 2.7.3.2-12）。

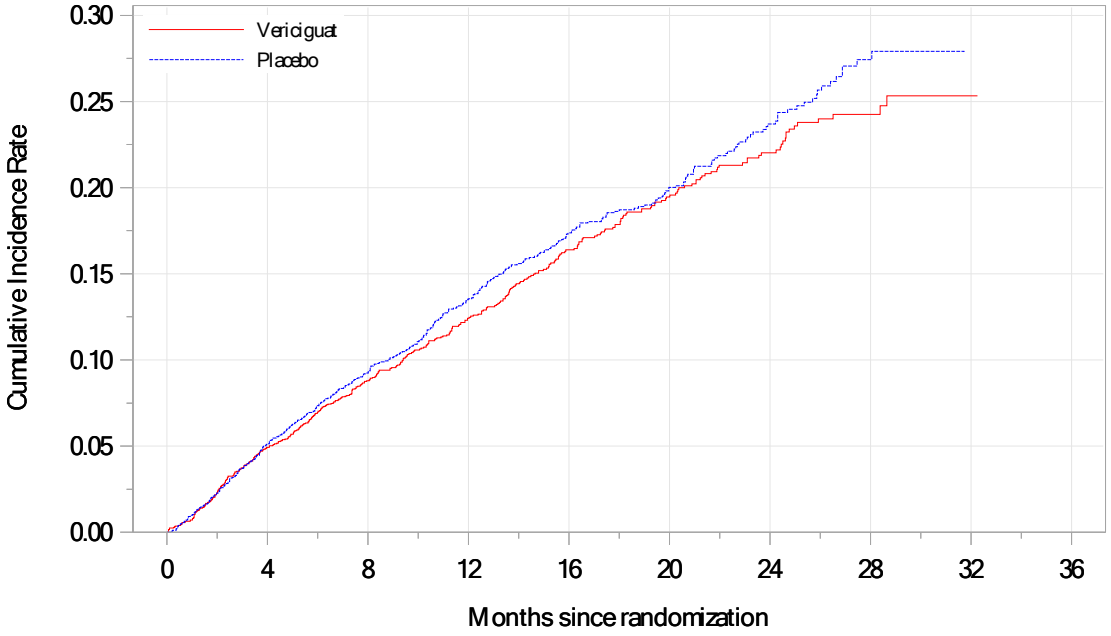
CV 死までの期間について、主要評価項目と同様に事後解析を実施した。CEC の判定結果から死因が不確定であった CV 死イベントを除外した結果におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.88（95%CI：0.75～1.02）、治験責任（分担）医師の臨床イベント評価による CV 死までの期間のプラセボ群に対するハザード比は 0.95（95%CI：0.83～1.08）であり、いずれも主解析の結果と一貫していた（表 2.7.3.7-16、表 2.7.3.7-17）。

表 2.7.3.2-13 CV 死までの期間（試験 16493、ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

	Vericiguat (N=2526)				Placebo (N=2524)				Treatment Comparison	
	n	(%)	Annual %†	KM% (95% CI)‡	n	(%)	Annual %†	KM% (95% CI)‡	HR (95% CI)§	p-Value‖
Cardiovascular Death	414	(16.4)	12.9	22.0 (20.0, 24.2)	441	(17.5)	13.9	23.7 (21.6, 26.0)	0.93 (0.81, 1.06)	0.269
Heart Failure	165	(6.5)			191	(7.6)				
Myocardial Infarction	10	(0.4)			11	(0.4)				
Stroke	7	(0.3)			16	(0.6)				
Other Cardiovascular Event	13	(0.5)			9	(0.4)				
Sudden Cardiac Death	107	(4.2)			113	(4.5)				
Undetermined Cause Of Death	112	(4.4)			101	(4.0)				

† Total subjects with an event per 100 subject years at risk.
‡ Kaplan-Meier estimate and confidence interval at 2 years.
§ Hazard ratio (Vericiguat over Placebo) and confidence interval from Cox proportional hazard model controlling for stratification factors (defined by region and race).
‖ From log-rank test stratified by the stratification factors defined by region and race.
N=Number of subjects in ITT population. n=Number of subjects with an event.
Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).
Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.2-30

図 2.7.3.2-3　CV 死までの期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 16493、ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）



Number of subjects at risk

Vericiguat	2526	2376	1968	1468	1070	779	487	185	1	0
Placebo	2524	2370	1951	1439	1045	768	471	157	0	0

Cumulative number of events up to the time point

Vericiguat	0	124	217	286	344	379	400	412	414	414
Placebo	0	129	228	310	366	395	424	440	441	441

Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).
Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Figure 14.2-7

2.7.3.2.2.2.2　心不全による入院の初回発現までの期間

心不全による入院の初回発現までの期間について表 2.7.3.2-14 に示す。心不全による入院を発現した被験者の割合は、ベルイシグアト群で 27.4%（691／2,526 例）、プラセボ群で 29.6%（747／2,524 例）、発現率はそれぞれ 25.9／100 人年及び 29.1／100 人年であった。心不全による入院の初回発現までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.90〔95%CI：0.81～1.00、p＝0.048（多重性の調整は実施していない）〕、相対リスク減少率は 10%であった。

心不全による入院の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-4 に示す。100 人年あたりの発現率について、プラセボ群に対するベルイシグアト群の絶対リスク減少率は 3.2%であった（表 2.7.3.2-12）。

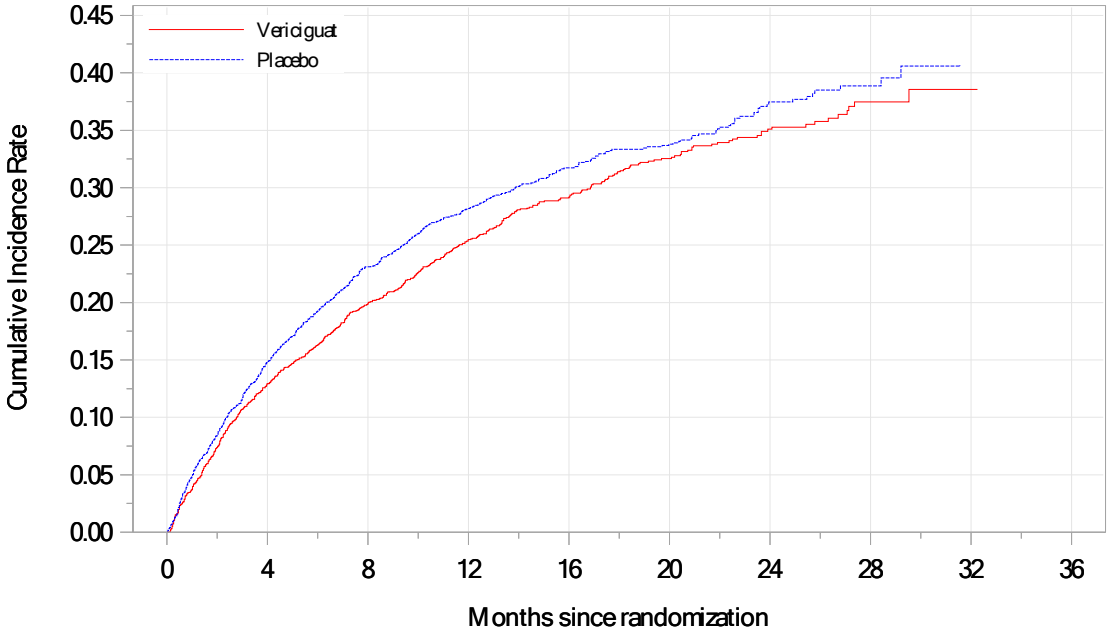
心不全による入院の初回発現までの期間について、主要評価項目と同様に事後解析を実施した。治験責任（分担）医師の臨床イベント評価による心不全による入院の初回発現までの期間のプラセボ群に対するハザード比は 0.90（95%CI：0.82～0.98）であり、主解析の結果と一貫していた（表 2.7.3.7-18）。

表 2.7.3.2-14　心不全による入院の初回発現までの期間（試験 16493、ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

	Vericiguat (N=2526)				Placebo (N=2524)				Treatment Comparison	
	n	(%)	Annual %†	KM% (95% CI)‡	n	(%)	Annual %†	KM% (95% CI)‡	HR (95% CI)§	p-Value‖
Heart Failure Hospitalization	691	(27.4)	25.9	35.1 (32.7, 37.6)	747	(29.6)	29.1	37.5 (35.0, 40.0)	0.90 (0.81, 1.00)	0.048

† Total subjects with an event per 100 subject years at risk.
‡ Kaplan-Meier estimate and confidence interval at 2 years.
§ Hazard ratio (Vericiguat over Placebo) and confidence interval from Cox proportional hazard model controlling for stratification factors (defined by region and race).
‖ From log-rank test stratified by the stratification factors defined by region and race.
N=Number of subjects in ITT population. n=Number of subjects with an event.
Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).
Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.2-33

図 2.7.3.2-4　心不全による入院の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 16493、ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）



Number of subjects at risk

Vericiguat	2526	2098	1620	1153	825	577	348	125	1	0
Placebo	2524	2052	1554	1096	771	558	323	110	0	0

Cumulative number of events up to the time point

Vericiguat	0	319	479	578	628	664	682	690	691	691
Placebo	0	366	557	648	695	716	740	745	747	747

Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).
Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Figure 14.2-10

2.7.3.2.2.2.3　心不全によるすべての入院（初回及び再入院）までの期間

心不全によるすべての入院（初回及び再入院）までの期間について表 2.7.3.2-15 に示す。心不全による初回及び再入院を含めたすべての入院回数は、ベルイシグアト群で 1,223 回、プラセボ群で 1,336 回、100 人年あたりの入院回数はそれぞれ 38.3 回及び 42.4 回であった。心不全によるすべての入院（初回及び再入院）までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.91（95%CI：0.84～0.99、p＝0.023）、相対リスク減少率は 9%であり、プラセボ群に対するベルイシグアト群の優越性が示された。事前に規定した Wei-Lin-Weissfeld 法による感度解析の結果は、これらの結果と一致していた（5.3.5.1.5 PH-41322/14.2-40）。

表 2.7.3.2-15 心不全によるすべての入院（初回及び再入院）までの期間（試験 16493、ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

	Vericiguat (N=2526)			Placebo (N=2524)			Hazard Ratio‡ § (95% CI)	p-Value§
	n	Total Follow-up Time (years)	Annual %†	n	Total Follow-up Time (years)	Annual %†		
Total Events‖	1223	3190.7	38.3	1336	3151.0	42.4	0.91 (0.84, 0.99)	0.023
Subjects with only one event	415			431				
Subjects with only two events	160			179				
Subjects with only three events	55			75				
Subjects with ≥ four events	61			62				

† Total events per 100 subject years of follow up.

‡ Vericiguat over placebo.

§ Calculated based on Andersen-Gill model controlling for stratification factors (defined by region and race). Robust standard errors are used to account for correlations of event times within a subject.

‖ Total number of heart failure hospitalizations (first and recurrent).

N=Number of subjects in ITT population.

Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).

Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.2-36

2.7.3.2.2.2.2.4　全死亡又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間

全死亡又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間について表 2.7.3.2-16 に示す。全死亡又は心不全による入院を発現した被験者の割合は、ベルイシグアト群で 37.9%（957／2,526 例）、プラセボ群で 40.9%（1,032／2,524 例）、発現率はそれぞれ 35.9／100 人年及び 40.1／100 人年であった。全死亡又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.90（95%CI：0.83～0.98、p＝0.021）、相対リスク減少率は 10%であり、プラセボ群に対するベルイシグアト群の優越性が示された。

全死亡又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間について、プラセボ群に対するベルイシグアト群の延長効果は、試験期間を通じて持続した（5.3.5.1.5 PH-41322/Figure 14.2-13）。

表 2.7.3.2-16 全死亡又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間（試験 16493、ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

	Vericiguat (N=2526)				Placebo (N=2524)				Treatment Comparison	
	n	(%)	Annual %[†]	KM% (95% CI)[‡]	n	(%)	Annual %[†]	KM% (95% CI)[‡]	HR (95% CI)[§]	p-Value[‖]
Secondary Composite Endpoint	957	(37.9)	35.9	46.1 (43.6, 48.6)	1032	(40.9)	40.1	49.3 (46.9, 51.9)	0.90 (0.83, 0.98)	0.021
All-cause Mortality	266	(10.5)			285	(11.3)				
Heart Failure Hospitalization	691	(27.4)			747	(29.6)				

For subjects with multiple events, only the first event contributing to the composite endpoint is counted in the table.
[†] Total subjects with an event per 100 subject years at risk.
[‡] Kaplan-Meier estimate and confidence interval at 2 years.
[§] Hazard ratio (Vericiguat over Placebo) and confidence interval from Cox proportional hazard model controlling for stratification factors (defined by region and race).
[‖] From log-rank test stratified by the stratification factors defined by region and race.
N=Number of subjects in ITT population. n=Number of subjects with an event.
Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).
Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.2-42

2.7.3.2.2.2.5　全死亡までの期間

全死亡までの期間について表 2.7.3.2-17 に示す。死亡に至った被験者の割合は、ベルイシグアト群で 20.3%（512／2,526 例）、プラセボ群で 21.2%（534／2,524 例）、発現率はそれぞれ 16.0／100 人年及び 16.9／100 人年であった。全死亡までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.95（95%CI：0.84～1.07、p＝0.377）、相対リスク減少率は 5%であり、統計学的な有意差は示されなかった。

全死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線を 5.3.5.1.5 PH-41322/Figure 14.2-15 に示す。

表 2.7.3.2-17　全死亡までの期間（試験 16493、ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

	Vericiguat (N=2526)				Placebo (N=2524)				Treatment Comparison	
	n	(%)	Annual %†	KM% (95% CI)‡	n	(%)	Annual %†	KM% (95% CI)‡	HR (95% CI)§	p-Value‖
All-cause Mortality	512	(20.3)	16.0	26.6 (24.4, 28.9)	534	(21.2)	16.9	28.3 (26.0, 30.7)	0.95 (0.84, 1.07)	0.377

† Total subjects with an event per 100 subject years at risk.
‡ Kaplan-Meier estimate and confidence interval at 2 years.
§ Hazard ratio (Vericiguat over Placebo) and confidence interval from Cox proportional hazard model controlling for stratification factors (defined by region and race).
‖ From log-rank test stratified by the stratification factors defined by region and race.
N=Number of subjects in ITT population. n=Number of subjects with an event.
Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).
Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.2-44

2.7.3.2.2.2.3 探索的評価項目及びその他の評価項目

2.7.3.2.2.2.3.1 CV 入院及び心不全による緊急来院

CV 入院及び心不全による緊急来院に関連した探索的評価項目の結果を以下に示す。

- 心不全による入院又は心不全による緊急来院（心不全による入院の基準に合致しないもの）を発現した被験者の割合は、ベルイシグアト群で 28.9%（730／2,526 例）、プラセボ群で 31.5%（795／2,524 例）、発現率はそれぞれ 27.8／100 人年及び 31.5／100 人年であった。心不全による入院又は心不全による緊急来院の初回発現までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.89（95%CI：0.81～0.99）であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.2-46）。

- CV 入院を発現した被験者の割合は、ベルイシグアト群で 37.1%（937／2,526 例）、プラセボ群で 40.4%（1,020／2,524 例）、発現率はそれぞれ 38.2／100 人年及び 44.0／100 人年であった。初回 CV 入院までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.88（95%CI：0.81～0.96）であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.2-48）。

- 心不全によるすべての入院（初回及び再入院）回数は、ベルイシグアト群で 1,223 回、プラセボ群で 1,336 回、100 人年あたりの入院回数はそれぞれ 38.3 回及び 42.4 回であった（2.7.3.2.2.2.3）。心不全によるすべての入院（初回及び再入院）回数におけるプラセボ群に対する発現率比は 0.90（95%CI：0.79～1.02）であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.2-50）。

- 心不全による入院を発現せずに生存していた日数（最小二乗平均）は、ベルイシグアト群で 457.59 日、プラセボ群で 451.47 日であり、プラセボ群との差は 6.11 日（95%CI：－7.15～19.38 日）であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.2-52）。

- 事後解析において、CV 死、心不全による入院又は心不全による緊急来院の複合エンドポイントの初回発現までの期間について探索的な解析を行った結果、本複合エンドポイントを発現した被験者の割合は、ベルイシグアト群で 36.7%（928／2,526 例）、プラセボ群で 40.1%（1,011／2,524 例）、発現率はそれぞれ 35.3／100 人年及び 40.0／100 人年であった。本複合エンドポイントの初回発現までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.89（95%CI：0.82～0.98）であった（表 2.7.3.7-19）。

2.7.3.2.2.2.3.2 健康関連 QOL

健康関連 QOL の第 32 週の Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire（KCCQ）スコアは、全体的にベルイシグアト群とプラセボ群で同程度であった。KCCQ Overall Summary Score（平均値）は、ベースライン時にベルイシグアト群で 58.7、プラセボ群で 58.9、第 32 週にそれぞれ 61.1 及び 59.8 であった。第 32 週の KCCQ Overall Summary Score のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、ベルイシグアト群で 2.3、プラセボ群で 1.1 であり、いずれの投与群においてもベースラインからの明らかな変化は認められなかった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.2-60）。KCCQ の各項目の第 32 週のベースラインからの変化量、及び各評価時点におけるベースラインからの変化量においても、全体的にベルイシグアト群とプラセボ群で同程度であった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.2-62～14.2-70、Table 14.2-86～14.2-95）。

事後解析として、KCCQ の Overall Summary Score について、ベースラインの NYHA 分類クラス別の部分集団解析を実施した結果、全体的に、全体集団の結果と同様であった（表 2.7.3.7-20、表 2.7.3.7-21）。ベースラインの NYHA 分類クラス別の KCCQ Overall Summary Score の各評価時点での結果については表 2.7.3.7-22 及び表 2.7.3.7-23 に示した。

2.7.3.2.2.2.3.3 NT-proBNP のベースラインからの変化量

NT-proBNP（幾何平均値）は、ベースライン時にベルイシグアト群で 2,928.4pg/mL、プラセボ群で 2,886.8pg/mL、第 32 週にそれぞれ 1,747.8pg/mL 及び 1,913.3pg/mL であった。NT-proBNP の第 32 週のベースラインからの変化量（最小二乗平均）において、プラセボ群に対する幾何平均値の比は 0.90（95%CI：0.85～0.96）であり、プラセボ群と比較してベルイシグアト群の低下が大きかった（5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.2-113）。

2.7.3.2.2.2.4 部分集団解析

主要評価項目及び副次評価項目のうち主要評価項目の各構成要素（CV 死、心不全による入院）について、人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性及びベースラインの標準治療によるベルイシグアトの治療の影響を評価するために、割付け時の層別因子、投与群、部分集団及び投与群と部分集団の交互作用項を含めた Cox 比例ハザードモデルを用いて部分集団解析を実施した。全体的に、これらの部分集団解析の結果は全体集団の結果と一貫していた（図 2.7.3.2-5、図 2.7.3.7-1、図 2.7.3.7-2）。

一方、主要評価項目について、年齢（75 歳未満／75 歳以上）及びベースラインの NT-proBNP 値（四分位点ごと）の部分集団において交互作用項の p 値が 0.05 を下回り、75 歳以上の被験者及びベースラインの NT-proBNP 値が Q4（5,314pg/mL 超）の部分集団で、プラセボ群に対するハザード比が 1 を上回った〔75 歳以上で 1.04（95%CI：0.88～1.21）、NT-proBNP 値が Q4（5,314pg/mL 超）で 1.16（95%CI：0.99～1.35）〕（表 2.7.3.2-18）。副次評価項目である主要評価項目の各構成要素（CV 死、心不全による入院）についても、同様の結果が示された（表 2.7.3.7-24、表 2.7.3.7-25）。

ベルイシグアトの有効性プロファイルを更に検討するために、心房細動の合併、虚血性心疾患の合併、心不全に対する標準療法〔標準治療薬 3 剤の使用、医療機器（ICD、両心室ペースメーカー）の使用の有無を含む〕、インデックスイベントから無作為割付けまでの期間等による部分集団解析を実施した。これらの部分集団における主要評価項目の結果は、全体的に全体集団の主要評価項目の結果とおおむね一貫していた（表 2.7.3.2-19、表 2.7.3.7-26）。

副次評価項目である主要評価項目の各構成要素についても、これらの部分集団における結果は全体集団の結果とおおむね一貫していた。医療機器（ICD、両心室ペースメーカー）の使用の有無による部分集団解析では、心不全による入院の初回発現までの期間については全体集団の結果と同様であった。一方、CV 死までの期間については、交互作用項の p 値が 0.05 を下回り、医療機器を使用していなかった被験者集団のハザード比が医療機器を使用していた被験者集団と比較して高かった〔ICD を使用していなかった被験者で 1.06（95%CI：0.90～1.24）、両心室ペースメーカーを使用していなかった被験者で 0.99（95%CI：0.85～1.15）〕（表 2.7.3.7-27、表 2.7.3.7-28）。

更に、事後解析として、年齢及びベースラインの NT-proBNP の分布全体にわたる主要評価項目及び副次評価項目（CV 死、心不全による入院）の結果について評価するために、Restricted cubic spline を想定した Cox 比例ハザードモデルに基づいて、ハザード比と連続変数（年齢及びベースラインの NT-proBNP）の関係を検討するための解析を実施した。年齢に関しては、主要評価項目及び副次評価項目の結果に明らかな傾向を示さなかった（図 2.7.3.7-3～図 2.7.3.7-5）。一方、ベースラインの NT-proBNP に関して、主要評価項目のプラセボ群に対するベルイシグアト群のハザード比は、ベースラインの NT-proBNP の上昇に伴い増加した（図 2.7.3.7-6）。主要評価項目のプラセボ群に対するハザード比が 1 を上回るときのベースラインの NT-proBNP 値は、ベースラインの NT-proBNP 値の四分位点の Q4（5,314pg/mL）に一致するものであった。同様の傾向が副次評価項目においても示された（図 2.7.3.7-7、図 2.7.3.7-8）。

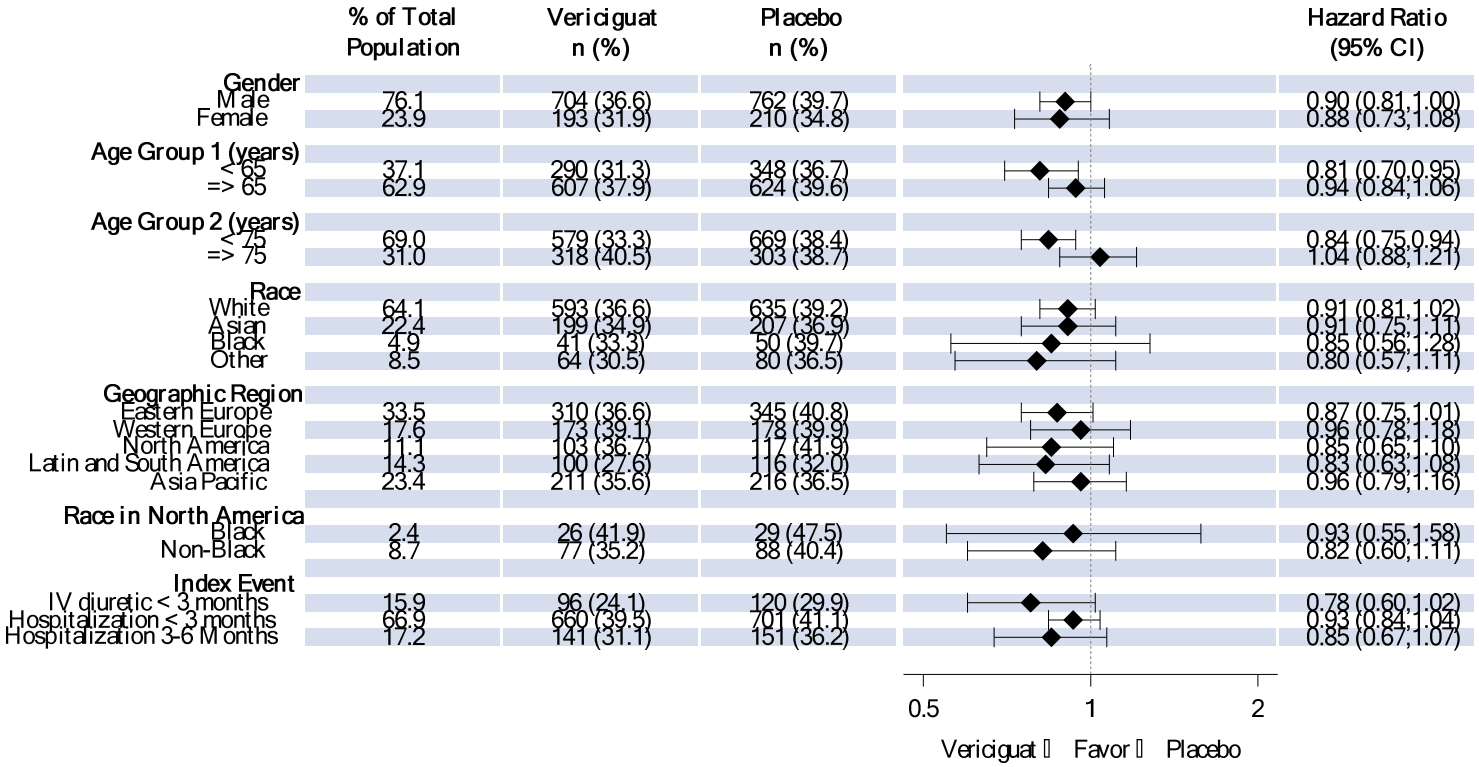
ベースラインの NT-proBNP の違いによる影響を更に検討するために、ベースラインの人口学的特性及び疾患特性について、ベースラインの NT-proBNP（四分位点ごと）の部分集団解析を実施した。各部分集団における人口学的特性及び疾患特性は全体的に一貫していたが、年齢、NYHA 分類、体格指数（BMI）、eGFR 及び心不全増悪のインデックスイベントから無作為割付けまでの期間にわずかな差異が認められ、ベースラインの NT-proBNP 値が高い被験者集団は、低い被験者集団と比較して、年齢及び NYHA 分類クラスが高く、BMI 及び eGFR が低く、インデックスイベントから無作為割付けまでの期間が短かった（表 2.7.3.7-29～表 2.7.3.7-48）。

ベースラインの NT-proBNP 値が Q1、Q2 及び Q3（1,556pg/mL 以下、1,556～2,816pg/mL、2,816～5,314pg/mL）の被験者集団では、主要評価項目及び副次評価項目（CV 死、心不全による入院）共に、プラセボ群に対するベルイシグアト群の効果が試験期間を通じて持続した（図 2.7.3.7-9～図 2.7.3.7-17）。一方、ベースラインの NT-proBNP 値が Q4（5,314pg/mL 超）の被験者集団においては、主要評価項目及び副次評価項目のいずれも、試験期間を通じてプラセボ群に対するベルイシグアト群の効果は明瞭ではなかった（図 2.7.3.7-18～図 2.7.3.7-20）。

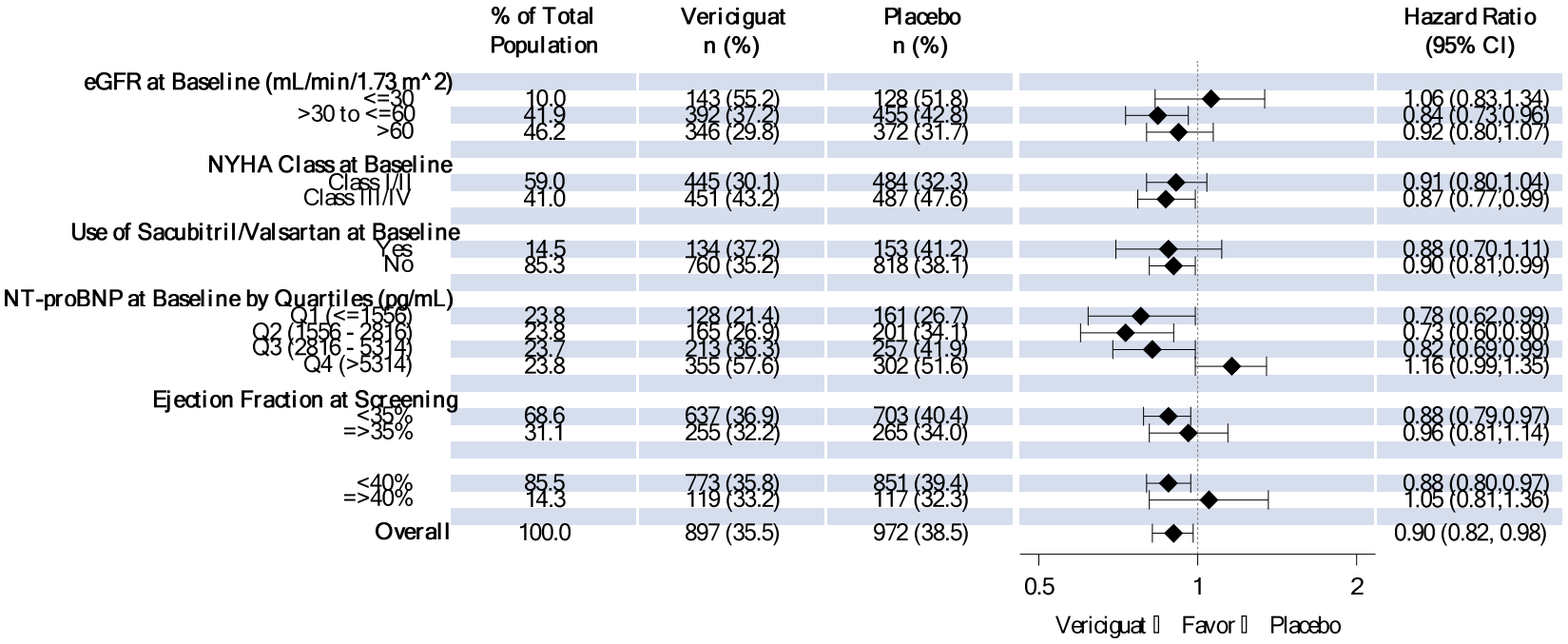
ベースラインの NT-proBNP の四分位点ごとの被験者集団における NT-proBNP の経時的推移についても評価した。ベースラインの NT-proBNP の四分位点ごとのいずれの被験者集団においても、全体的に、プラセボ群と比較してベルイシグアト群で NT-proBNP の低下が大きく、投与群間の相対的な差は四分位点ごとの被験者集団で一貫していた（表 2.7.3.7-49～表 2.7.3.7-52）。

主要評価項目及び副次評価項目におけるベースラインの NT-proBNP 値（四分位点ごと）の部分集団解析の結果、ベースラインの NT-proBNP 値に基づいた治療効果の不均一性がみられ、ベースラインの NT-proBNP 値が 5,314pg/mL 超の被験者集団と比較して、5,314pg/mL 以下の被験者集団でベルイシグアトの治療効果がより高い可能性が示唆された。ベースラインの NT-proBNP の四分位点ごとのベースラインの人口学的特性及び疾患特性は、年齢、BMI、eGFR、NYHA 分類、心不全増悪の既往の時期にわずかな差異が認められたものの、全体的に各部分集団で一貫しており、臨床的に明らかな特異性は示されなかった。これらの結果は、NT-proBNP の変動しやすい特徴、試験データに基づいて実施したベースラインの NT-proBNP の四分位点による恣意的なカットオフ、NT-proBNP の上昇に寄与する可能性のある複数の因子の影響が考えられる[2)]。本試験の NT-proBNP を指標とした評価は探索的であることから、これらの結果は限定的なものであることを考慮する必要がある。

図 2.7.3.2-5　主要評価項目（CV 死又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間）における部分集団解析のフォレストプロット（試験 16493、ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）



(Continued)



Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).
Source: 5.3.5.1.6 16493_Additional analysis/Figure 1

表 2.7.3.2-18 主要評価項目（CV 死又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間）における部分集団解析（試験 16493、ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

	Vericiguat (N=2526)			Placebo (N=2524)			Treatment Comparison	
	n/m (%)	Annual% †	KM% (95% CI) ‡	n/m (%)	Annual% †	KM% (95% CI) ‡	HR (95% CI) §	p-Value §
Gender								
Male	704/1921 (36.6)	34.8	44.8 (42.0, 47.6)	762/1921 (39.7)	38.9	48.1 (45.3, 51.0)	0.90 (0.81,1.00)	0.861
Female	193/605 (31.9)	29.8	41.1 (36.1, 46.6)	210/603 (34.8)	34.2	42.8 (37.8, 48.1)	0.88 (0.73,1.08)	
Age Group 1 (years)								
< 65	290/926 (31.3)	29.3	38.4 (34.5, 42.5)	348/947 (36.7)	36.4	43.9 (40.1, 47.9)	0.81 (0.70,0.95)	0.129
≥ 65	607/1600 (37.9)	36.1	46.9 (43.8, 50.0)	624/1577 (39.6)	38.6	48.5 (45.3, 51.8)	0.94 (0.84,1.06)	
Age Group 2 (years)								
< 75	579/1741 (33.3)	31.3	41.2 (38.3, 44.2)	669/1741 (38.4)	37.5	47.0 (44.0, 50.1)	0.84 (0.75,0.94)	0.030
≥ 75	318/785 (40.5)	39.0	49.7 (45.3, 54.2)	303/783 (38.7)	38.4	46.6 (42.2, 51.2)	1.04 (0.88,1.21)	
Race								
White	593/1621 (36.6)	32.7	44.3 (41.3, 47.3)	635/1618 (39.2)	36.4	46.3 (43.3, 49.3)	0.91 (0.81,1.02)	0.885
Asian	199/571 (34.9)	35.9	44.1 (38.6, 49.9)	207/561 (36.9)	39.5	47.4 (41.6, 53.7)	0.91 (0.75,1.11)	
Black	41/123 (33.3)	38.0	40.5 (30.2, 52.8)	50/126 (39.7)	44.0	54.0 (41.4, 67.6)	0.85 (0.56,1.28)	
Other	64/210 (30.5)	33.6	38.5 (30.4, 48.0)	80/219 (36.5)	42.0	46.4 (38.0, 55.7)	0.80 (0.57,1.11)	
Geographic Region								
Eastern Europe	310/848 (36.6)	33.6	44.3 (40.3, 48.5)	345/846 (40.8)	39.1	48.7 (44.6, 53.0)	0.87 (0.75,1.01)	0.821
Western Europe	173/443 (39.1)	34.3	45.8 (40.4, 51.6)	178/446 (39.9)	35.9	45.8 (40.5, 51.5)	0.96 (0.78,1.18)	
North America	103/281 (36.7)	34.0	44.4 (37.4, 52.0)	117/279 (41.9)	41.1	49.7 (42.6, 57.4)	0.85 (0.65,1.10)	
Latin and South America	100/362 (27.6)	27.8	37.1 (30.8, 44.1)	116/362 (32.0)	33.8	41.0 (34.5, 48.3)	0.83 (0.63,1.08)	
Asia Pacific	211/592 (35.6)	36.4	44.4 (39.2, 50.0)	216/591 (36.5)	38.2	46.5 (40.9, 52.4)	0.96 (0.79,1.16)	
Race in North America								
Black	26/62 (41.9)	45.9	48.1 (34.2, 64.2)	29/61 (47.5)	49.9	57.8 (42.0, 74.5)	0.93 (0.55,1.58)	0.680
Non-Black	77/219 (35.2)	31.3	43.1 (35.3, 51.8)	88/218 (40.4)	38.8	47.1 (39.4, 55.5)	0.82 (0.60,1.11)	
Index Event								
IV diuretic < 3 months	96/399 (24.1)	20.5	30.9 (25.5, 37.1)	120/402 (29.9)	26.4	38.7 (32.6, 45.5)	0.78 (0.60,1.02)	0.412
Hospitalization < 3 months	660/1673 (39.5)	39.3	48.6 (45.5, 51.7)	701/1705 (41.1)	42.5	48.9 (45.9, 52.0)	0.93 (0.84,1.04)	
Hospitalization 3-6 Months	141/454 (31.1)	27.1	38.4 (33.0, 44.3)	151/417 (36.2)	32.4	46.3 (40.3, 52.7)	0.85 (0.67,1.07)	

	Vericiguat (N=2526)			Placebo (N=2524)			Treatment Comparison	
	n/m (%)	Annual% †	KM% (95% CI) ‡	n/m (%)	Annual% †	KM% (95% CI) ‡	HR (95% CI) §	p-Value §
eGFR at Baseline (mL/min/1.73 m²)								
≤30	143/259 (55.2)	65.1	70.2 (61.5, 78.4)	128/247 (51.8)	61.7	62.7 (54.6, 70.7)	1.06 (0.83,1.34)	0.231
>30 to ≤60	392/1054 (37.2)	35.1	45.3 (41.7, 49.1)	455/1064 (42.8)	42.5	51.9 (48.0, 55.9)	0.84 (0.73,0.96)	
>60	346/1161 (29.8)	27.0	36.6 (33.2, 40.2)	372/1174 (31.7)	29.5	38.6 (35.2, 42.3)	0.92 (0.80,1.07)	
NHYA Class at Baseline								
Class I/II	445/1478 (30.1)	27.3	37.8 (34.7, 41.0)	484/1499 (32.3)	29.9	40.4 (37.3, 43.8)	0.91 (0.80,1.04)	0.600
Class III/IV	451/1045 (43.2)	43.6	52.3 (48.5, 56.1)	487/1024 (47.6)	51.1	56.1 (52.2, 60.0)	0.87 (0.77,0.99)	
Use of Sacubitril/Valsartan at Baseline								
Yes	134/360 (37.2)	39.7	49.9 (42.2, 58.2)	153/371 (41.2)	45.7	53.2 (45.9, 60.9)	0.88 (0.70,1.11)	0.897
No	760/2161 (35.2)	32.7	42.9 (40.4, 45.6)	818/2148 (38.1)	36.7	46.0 (43.4, 48.7)	0.90 (0.81,0.99)	
NT-proBNP at Baseline by Quartiles (pg/mL)								
Q1 (≤1556)	128/599 (21.4)	17.3	29.1 (24.5, 34.2)	161/604 (26.7)	22.2	34.6 (29.9, 39.8)	0.78 (0.62,0.99)	0.001
Q2 (1556 - 2816)	165/613 (26.9)	22.7	33.1 (28.8, 37.9)	201/589 (34.1)	31.4	42.0 (37.1, 47.3)	0.73 (0.60,0.90)	
Q3 (2816 - 5314)	213/586 (36.3)	35.5	44.0 (39.1, 49.3)	257/613 (41.9)	43.6	50.3 (45.3, 55.6)	0.82 (0.69,0.99)	
Q4 (>5314)	355/616 (57.6)	73.6	69.7 (64.7, 74.6)	302/585 (51.6)	63.6	61.6 (56.1, 67.0)	1.16 (0.99,1.35)	
Ejection Fraction at Screening								
<35%	637/1725 (36.9)	35.4	45.2 (42.2, 48.2)	703/1741 (40.4)	41.1	48.0 (45.1, 51.0)	0.88 (0.79,0.97)	0.378
≥35%	255/791 (32.2)	29.7	40.8 (36.6, 45.3)	265/779 (34.0)	30.8	43.9 (39.3, 48.7)	0.96 (0.81,1.14)	
Ejection Fraction at Screening								
<40%	773/2158 (35.8)	34.0	43.8 (41.2, 46.5)	851/2158 (39.4)	39.3	47.6 (44.9, 50.3)	0.88 (0.80,0.97)	0.194
≥40%	119/358 (33.2)	31.0	43.9 (37.3, 51.1)	117/362 (32.3)	29.2	41.7 (35.2, 48.9)	1.05 (0.81,1.36)	

† Total subjects with an event / time at risk in years.

‡ Kaplan-Meier estimate and confidence interval at 2 years.

§ Hazard ratio (Vericiguat over Placebo), confidence interval, and p-Value for treatment-by-subgroup interaction from Cox proportional hazard model with covariates of the stratification factors (defined by region and race), treatment, subgroup, and treatment-by-subgroup interaction.

N = Number of subjects in ITT population. n = Number of subjects with an event. m = Number of subjects in the subgroup.

Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).

Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.2-29

表 2.7.3.2-19 主要評価項目（CV 死又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間）における疾患特性、標準療法等による部分集団解析（試験 16493、ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

	Vericiguat (N=2526)			Placebo (N=2524)			Treatment Comparison	
	n/m (%)	Annual% †	KM% (95% CI) ‡	n/m (%)	Annual% †	KM% (95% CI) ‡	HR (95% CI) §	p-Value §
Body Weight (kg)								
< 60	140/410 (34.1)	33.6	44.8 (38.4, 51.8)	139/390 (35.6)	36.3	44.2 (38.1, 50.8)	0.94 (0.74,1.19)	0.928
≥60 to < 90	527/1492 (35.3)	33.4	43.6 (40.5, 46.9)	557/1465 (38.0)	38.1	47.1 (43.7, 50.6)	0.89 (0.79,1.00)	
≥90	225/614 (36.6)	33.9	43.7 (39.0, 48.7)	267/651 (41.0)	37.7	47.6 (43.1, 52.4)	0.90 (0.75,1.07)	
Age (Years)								
< 65	290/926 (31.3)	29.3	38.4 (34.5, 42.5)	348/947 (36.7)	36.4	43.9 (40.1, 47.9)	0.81 (0.70,0.95)	0.177
65-75	324/897 (36.1)	34.2	45.0 (41.0, 49.2)	351/883 (39.8)	38.2	49.4 (45.1, 53.8)	0.89 (0.77,1.04)	
> 75	283/703 (40.3)	38.6	49.4 (44.7, 54.2)	273/694 (39.3)	39.1	47.3 (42.6, 52.3)	1.01 (0.86,1.19)	
Atrial Fibrillation								
Yes	425/1098 (38.7)	36.7	47.4 (43.8, 51.2)	476/1170 (40.7)	39.3	49.0 (45.4, 52.7)	0.94 (0.83,1.07)	0.357
No	472/1428 (33.1)	31.3	40.9 (37.8, 44.3)	496/1354 (36.6)	36.4	45.0 (41.6, 48.5)	0.87 (0.76,0.98)	
Underlying Disease of Heart Failure								
CAD	598/1511 (39.6)	37.7	47.2 (44.1, 50.3)	589/1433 (41.1)	40.8	48.8 (45.6, 52.2)	0.94 (0.84,1.05)	0.159
Non-CAD	299/1015 (29.5)	27.6	39.0 (35.0, 43.4)	383/1091 (35.1)	33.9	44.3 (40.5, 48.4)	0.82 (0.70,0.95)	
Triple Therapy								
Yes	466/1480 (31.5)	28.9	39.7 (36.5, 43.0)	545/1529 (35.6)	34.4	43.2 (40.1, 46.4)	0.85 (0.75,0.96)	0.264
No	428/1041 (41.1)	40.7	49.5 (45.8, 53.3)	426/990 (43.0)	43.4	52.5 (48.5, 56.6)	0.94 (0.82,1.08)	
BIV Pacemaker								
Yes	139/370 (37.6)	35.7	44.5 (38.7, 50.9)	169/369 (45.8)	46.8	55.8 (49.5, 62.3)	0.80 (0.64,1.00)	0.268
No	755/2151 (35.1)	33.2	43.7 (41.0, 46.4)	802/2150 (37.3)	36.4	45.3 (42.7, 48.1)	0.92 (0.83,1.01)	
Baseline Heart Rate								
≥75 bpm and sinus rhythm	234/622 (37.6)	37.3	46.9 (42.0, 52.1)	233/574 (40.6)	42.4	48.0 (43.0, 53.3)	0.89 (0.74,1.07)	0.954
Not[≥75 bpm and sinus rhythm]	660/1901 (34.7)	32.4	42.8 (40.0, 45.7)	738/1948 (37.9)	36.5	46.5 (43.6, 49.4)	0.89 (0.81,0.99)	
Baseline Heart Rate								
< 75	483/1454 (33.2)	30.7	41.0 (37.8, 44.3)	541/1478 (36.6)	34.8	45.5 (42.2, 49.0)	0.89 (0.78,1.00)	0.860
≥75	411/1069 (38.4)	37.6	47.6 (43.9, 51.5)	430/1044 (41.2)	42.4	48.6 (44.9, 52.5)	0.90 (0.79,1.03)	

	Vericiguat (N=2526)			Placebo (N=2524)			Treatment Comparison	
	n/m (%)	Annual% †	KM% (95% CI) ‡	n/m (%)	Annual% †	KM% (95% CI) ‡	HR (95% CI) §	p-Value §
Use of Ivabradine at Baseline								
Yes	67/173 (38.7)	37.9	45.4 (36.8, 54.9)	70/159 (44.0)	45.1	47.9 (39.4, 57.2)	0.87 (0.62,1.21)	0.827
No	830/2353 (35.3)	33.3	43.8 (41.3, 46.4)	902/2365 (38.1)	37.3	46.8 (44.2, 49.5)	0.90 (0.82,0.99)	
Use of ICD at Baseline								
Yes	284/696 (40.8)	38.7	47.4 (43.1, 51.9)	328/703 (46.7)	47.0	54.1 (49.6, 58.7)	0.85 (0.72,0.99)	0.389
No	610/1825 (33.4)	31.6	42.4 (39.5, 45.4)	643/1816 (35.4)	34.5	44.0 (41.1, 47.1)	0.92 (0.82,1.03)	

† Total subjects with an event / time at risk in years.

‡ Kaplan-Meier estimate and confidence interval at 2 years.

§ Hazard ratio (Vericiguat over Placebo), confidence interval, and p-Value for treatment-by-subgroup interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup, and treatment-by-subgroup interaction.

N = Number of subjects in ITT population. n = Number of subjects with an event. m = Number of subjects in the subgroup.

Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).

Source: 5.3.5.1.6 16493_Additional analysis/Section 2_14.2.2 update

2.7.3.2.2.3　有効性の結果のまとめ

HFrEF 患者を対象に標準治療下でベルイシグアトとプラセボを比較検討した結果、以下の結果が示された。

主要評価項目

- CV 死又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間において、プラセボ群に対するハザード比は 0.90（95%CI：0.82～0.98、p＝0.019）であり、プラセボ群に対するベルイシグアト群の優越性が示された。100 人年あたりの発現率において、プラセボ群（37.8／100 人年）に対するベルイシグアト群（33.6／100 人年）の絶対リスク減少率は 4.2%であった。

- 主要評価項目において、各部分集団のベルイシグアトによる効果は、全体的に全体集団と一貫していた。一方、年齢（75 歳未満／75 歳以上）及びベースラインの NT-proBNP 値（四分位点ごと）の部分集団において投与群との交互作用項の p 値が 0.05 を下回り、75 歳以上及びベースラインの NT-proBNP 値が Q4（5,314pg/mL 超）の被験者集団で、プラセボ群に対するハザード比が 1 を上回った。

副次評価項目

- CV 死までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.93〔95%CI：0.81～1.06、p ＝0.269（多重性の調整は実施していない）〕であった。

- 心不全による入院の初回発現までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.90〔95%CI：0.81～1.00、p＝0.048（多重性の調整は実施していない）〕であった。

- 心不全によるすべての入院（初回及び再入院）までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.91（95%CI：0.84～0.99、p＝0.023）であった。

- 全死亡又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.90（95%CI：0.83～0.98、p＝0.021）であった。

- 全死亡までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.95（95%CI：0.84～1.07、p＝0.377）であった。

2.7.3.2.2.4 日本人集団の結果

2.7.3.2.2.4.1 試験対象集団

2.7.3.2.2.4.1.1 被験者の内訳

日本人集団における最終来院までの全データにおける被験者の内訳を表 2.7.3.2-20 に、有効性の主要評価項目を評価した被験者の概要を表 2.7.3.2-21 に示す。

362 例の日本人被験者がスクリーニングされ、319 例（ベルイシグアト群 161 例、プラセボ群 158 例）が無作為割付けされ ITT 集団に含まれた。そのうち、有効性の主解析としたカットオフまでの評価期間において、プラセボ群の 1 例を除くすべての被験者（ベルイシグアト群 161 例、プラセボ群 157 例）が主要評価項目及び生存状況の評価を完了した。主要評価項目の評価期間の中央値はベルイシグアト群で 11.8 ヵ月、プラセボ群で 10.6 ヵ月であり、総評価期間はそれぞれ 177.8 人年及び 161.5 人年であった。全死亡の評価を行った被験者の割合はベルイシグアト群で 100%、プラセボ群で 99.1%であり、全死亡の評価期間の中央値はベルイシグアト群で 15.2 ヵ月、プラセボ群で 14.5 ヵ月、総評価期間はそれぞれ 209.1 人年及び 201.9 人年であった（5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.1.1、14.1.8 Amount of Follow-up for All-cause Mortality）。

無作為割付けされた被験者のうち、プラセボ群の 1 例を除くすべての被験者（ベルイシグアト群 161 例、プラセボ群 157 例）が少なくとも 1 回治験薬の投与を受け、67.6%（215 例）が最終被験者の最終来院までの評価期間に治験薬の投与を完了した。最終被験者の最終来院までに、治験薬の投与を中止した被験者の割合はベルイシグアト群で 32.3%（52 例）、プラセボ群で 32.5%（51 例）であった。そのうち、有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、ベルイシグアト群で 5.0%（8 例）、プラセボ群で 4.5%（7 例）であった。最も割合の高かった治験薬の投与を中止した理由は死亡であり、ベルイシグアト群で 9.9%（16 例）、プラセボ群で 6.4%（10 例）であった（死亡により試験を中止した被験者の割合は 18.6%及び 9.5%）。ベルイシグアト群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った基本語別の有害事象はなかった（5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.3.2 Subjects With Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation）。

本試験で評価した被験者の内訳（主要評価項目の評価期間、治験薬の投与を中止した被験者の割合）は、全体集団と日本人集団でおおむね同様であった。

表 2.7.3.2-20 被験者の内訳（試験 16493、日本人集団、ITT 集団、最終来院までの全データ）

	Vericiguat		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Not Randomized					43	
Subjects in population	161		158		319	
Gender (Age Range in Years)						
Male	129	(24 to 90)	124	(41 to 89)	253	(24 to 90)
Female	32	(64 to 90)	34	(51 to 91)	66	(51 to 91)
Status in Trial						
Completed	131	(81.4)	140	(88.6)	271	(85.0)
Discontinued	30	(18.6)	18	(11.4)	48	(15.0)
Death	30	(18.6)	15	(9.5)	45	(14.1)
Lost To Follow-Up	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Withdrawal By Subject	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.6)
Status for Study Medication in Trial						
Started	161		157		318	
Completed	109	(67.7)	106	(67.5)	215	(67.6)
Discontinued	52	(32.3)	51	(32.5)	103	(32.4)
Adverse Event	8	(5.0)	7	(4.5)	15	(4.7)
Death	16	(9.9)	10	(6.4)	26	(8.2)
Non-Compliance With Study Drug	1	(0.6)	2	(1.3)	3	(0.9)
Status for Study Medication in Trial						
Physician Decision	25	(15.5)	21	(13.4)	46	(14.5)
Withdrawal By Subject	2	(1.2)	11	(7.0)	13	(4.1)

Source: 5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.1.1 Disposition of Subjects - All Data through Last Study Visit Japan Subpopulation

表 2.7.3.2-21 主要評価項目を評価した被験者の概要（試験 16493、日本人集団、ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

	Vericiguat (N=161)	Placebo (N=158)	Total (N=319)
Minimum follow-up†			
28 Days	155	150	305
4 Months	139	130	269
8 Months	108	104	212
12 Months	79	71	150
16 Months	57	45	102
20 Months	42	33	75
24 Months	26	18	44
Mean (SD) length of follow-up (months)	13.3 (8.2)	12.3 (7.9)	12.8 (8.1)
Median (Q1, Q3) length of follow-up (months)	11.8 (6.9, 20.3)	10.6 (6.7, 18.1)	11.3 (6.7, 19.1)
Total patient-years of follow-up‡	177.8	161.5	339.3
Total potential patient-years of follow-up§	177.8	163.4	341.2
% of follow-up‖	100.0	98.8	99.4

† Counts in these rows indicate the number of subjects with at least the amount of follow-up given in the first column.

‡ Computed for each subject as the day of randomization to the day of the first occurrence of a primary endpoint event, the last available information on primary endpoint event, or the primary completion date (18Jun2019).

§ Computed for each subject as the day of randomization to the day of the earlier instance of a primary endpoint event, death or the primary completion date (18Jun2019).

‖ % of follow-up = (Patient-years of follow-up / Potential patient-years of follow-up) x 100.

SD = Standard deviation; Q1 = 25th percentile; Q3 = 75th percentile.

Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).

Source: 5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.1.8

2.7.3.2.2.4.1.2　人口統計学的及びベースライン特性

ITT 集団における日本人被験者の人口統計学的特性を表 2.7.3.2-22 に、ベースラインの疾患特性を表 2.7.3.2-23 に示す。

日本人集団の年齢の平均値は 73.0 歳（中央値：75.0 歳、範囲：24～91 歳）であり、男性が 79.3%であった。

HFrEF の初回診断から無作為割付けまでの期間の平均値は 4.9 年であった（表 2.7.3.2-23）。被験者の 51.7%は心不全による入院から 3 ヵ月以内、20.7%は心不全による入院から 3～6 ヵ月以内、27.6%は心不全増悪に対し外来での静注用利尿薬の投与を受けてから 3 ヵ月以内に無作為割付けされた。心不全による入院又は静注用利尿薬の投与から無作為割付けまでの期間の中央値は 43.0 日（範囲：4～181 日）であった（5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.1.4 Summary of Index Event）。入院中に無作為割付けされた被験者の割合は 9.7%であった（5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.1.4 Subjects Randomized While Hospitalized）。無作為割付け時の NYHA 分類の割合は、クラスⅡが 78.7%、クラスⅢが 20.7%であった。NT-proBNP の中央値は 2,912.5pg/mL（範囲：328.0～50,920.0pg/mL）であった。

多く報告された心不全以外の病歴は、高血圧（80.3%）、心エコー像（76.2%）、高尿酸血症（69.3%）、高脂血症（65.5%）、糖尿病（51.7%）、心房細動（50.8%）、冠動脈疾患（46.4%）、経皮的冠インターベンション（43.9%）、慢性腎臓病（42.9%）及び心筋梗塞（40.8%）であった（5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.1.4 Subjects Medical History Conditions）。

スクリーニング時の LVEF の平均値は 31.3%であり、LVEF が 30%未満であった被験者の割合は 38.6 %であった（5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.1.4_eGFR and Ejection Fraction at Screening）。無作為割付け時の eGFR の平均値は 55.8mL/min/1.73m^2 であり、eGFR が 30mL/min/1.73m^2 以下であった被験者は 12.9%であった（表 2.7.3.2-23）。

全体集団と比較して、年齢（全体集団及び日本人集団の平均値はそれぞれ 67.3 歳、73.0 歳）、体重（78.9kg、60.3kg）、無作為割付け時の eGFR（61.5mL/min/1.73m^2、55.8mL/min/1.73m^2）、LVEF が 30%未満の割合（49.3%、38.6%）、NYHA 分類クラスⅢの割合（39.7%、20.7%）、心不全による入院から 3 ヵ月以内に無作為割付けされた被験者の割合（66.9%、51.7%）、心不全による入院又は静注用利尿薬の投与から無作為割付けまでの期間の中央値（32.0 日、43.0 日）などで違いがみられた。

また、表 2.7.3.2-22 及び表 2.7.3.2-23 に示す日本人集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性において、日本人集団のベルイシグアト群とプラセボ群で違いがみられた項目は、ベースラインの NT-proBNP の中央値（ベルイシグアト群及びプラセボ群でそれぞれ 3,005.0pg/mL、2,707.0pg/mL）であった。また、入院中に無作為割付けされた被験者の割合（ベルイシグアト群及びプラセボ群でそれぞれ 13.0%、6.3%）及び心不全による入院から無作為割付けまでの期間（43.0 日、55.5 日）においても違いがみられた（5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.1.4 Subjects Randomized While Hospitalized、14.1.4 Summary of Index Event）。

表 2.7.3.2-22 人口統計学的特性（試験 16493、日本人集団、ITT 集団）

	Vericiguat		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	161		158		319	
Gender						
Male	129	(80.1)	124	(78.5)	253	(79.3)
Female	32	(19.9)	34	(21.5)	66	(20.7)
Age (Years)						
≤50	8	(5.0)	4	(2.5)	12	(3.8)
51 to 60	8	(5.0)	18	(11.4)	26	(8.2)
61 to 70	38	(23.6)	35	(22.2)	73	(22.9)
71 to 80	69	(42.9)	61	(38.6)	130	(40.8)
≥81	38	(23.6)	40	(25.3)	78	(24.5)
Mean	73.0		73.0		73.0	
SD	11.1		10.0		10.5	
Median	75.0		76.0		75.0	
Range	24 to 90		41 to 91		24 to 91	
Race						
Asian	161	(100.0)	158	(100.0)	319	(100.0)
Ethnicity						
Not Hispanic Or Latino	161	(100.0)	158	(100.0)	319	(100.0)
Source: 5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.1.4						

表 2.7.3.2-23 ベースラインの疾患特性（試験 16493、日本人集団、ITT 集団）

	Vericiguat		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	161		158		319	
Height (cm)						
Subjects with data	161		158		319	
Mean	160.6		160.8		160.7	
SD	8.9		8.5		8.7	
Median	162.0		161.3		161.5	
Range	140.8 to 177.9		135.7 to 177.6		135.7 to 177.9	
Weight (kg)						
Subjects with data	161		158		319	
Mean	60.1		60.4		60.3	
SD	13.8		12.2		13.0	
Median	58.2		59.7		59.0	
Range	32.5 to 128.0		34.2 to 118.4		32.5 to 128.0	
Body Mass Index (kg/m^2)						
Subjects with data	161		158		319	
Mean	23.2		23.3		23.2	
SD	4.4		3.6		4.0	
Median	22.6		23.0		22.8	
Range	14.2 to 42.3		15.8 to 39.4		14.2 to 42.3	

	Vericiguat		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
NT-proBNP at Randomization (pg/ml)						
Subjects with data	159		157		316	
Mean	3978.4		4930.6		4451.5	
SD	3451.5		6768.7		5375.2	
Median	3005.0		2707.0		2912.5	
Range	328.0 to 20707.0		381.0 to 50920.0		328.0 to 50920.0	
eGFR Category at Randomization (mL/min/1.73 m^2)						
≤30	19	(11.8)	22	(13.9)	41	(12.9)
>30 to ≤60	86	(53.4)	82	(51.9)	168	(52.7)
>60	56	(34.8)	54	(34.2)	110	(34.5)
eGFR at Randomization (mL/min/1.73 m^2)						
Subjects with data	161		158		319	
Mean	57.2		54.3		55.8	
SD	23.5		23.2		23.4	
Median	55.2		50.8		53.0	
Range	17.7 to 138.6		18.3 to 130.0		17.7 to 138.6	
Index Event						
HF Hospitalization within 3 Months	87	(54.0)	78	(49.4)	165	(51.7)
HF Hospitalization 3-6 Months	28	(17.4)	38	(24.1)	66	(20.7)
IV diuretic for HF (without hospitalization) within 3 Months	46	(28.6)	42	(26.6)	88	(27.6)
Time of Primary Diagnosis of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction to Randomization (Year)						
Subjects with data	161		158		319	
Mean	5.4		4.4		4.9	
SD	5.7		4.6		5.2	
Median	3.4		2.9		3.3	
Range	0.1 to 33.4		0.1 to 20.8		0.1 to 33.4	
Time of Earliest Diagnosis of Heart Failure to Randomization (with or without Reduced Ejection Fraction) (Year)						
Subjects with data	161		158		319	
Mean	6.3		5.5		5.9	
SD	6.7		5.4		6.1	
Median	4.1		3.8		3.9	
Range	0.1 to 40.2		0.1 to 23.4		0.1 to 40.2	
NYHA Class at Baseline						
NYHA Class II	124	(77.0)	127	(80.4)	251	(78.7)
NYHA Class III	36	(22.4)	30	(19.0)	66	(20.7)
NYHA Class IV	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
CCSA Class at Baseline						
No Angina	120	(74.5)	128	(81.0)	248	(77.7)
CCSA Class 1	28	(17.4)	21	(13.3)	49	(15.4)
CCSA Class 2	10	(6.2)	8	(5.1)	18	(5.6)
CCSA Class 3	3	(1.9)	1	(0.6)	4	(1.3)
Use of Sacubitril/Valsartan at Baseline						
No	161	(100.0)	158	(100.0)	319	(100.0)

	Vericiguat		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
History of Tobacco Use Assessed at Baseline						
Yes	108	(67.1)	97	(61.4)	205	(64.3)
No	53	(32.9)	61	(38.6)	114	(35.7)
NT-proBNP and creatinine for eGFR analyzed by central lab. Source: 5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.1.4						

2.7.3.2.2.4.1.3 心不全に対する前治療及び併用療法

2.7.3.2.2.4.1.3.1 心不全に対する標準治療

ITT 集団における日本人被験者 319 例のうち、割合の高かった治療薬は、β遮断薬（94.0%）、RAS 阻害薬（81.2%）、MRA（53.3%）であった。国内で未承認であるサクビトリル／バルサルタンを使用していた被験者はいなかった。被験者の 88.1%が 2 剤以上の併用療法（β遮断薬、RAS 阻害薬、又は MRA）を受けており、40.8%が 3 剤の併用療法を受けていた。ICD の使用は 16.6%、両心室ペースメーカーの使用は 14.7%であった。各標準治療を使用しなかった主な理由は被験者又は医師の判断であった（5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.1.4_Standard of Care for Heart Failure Treatment at Baseline）。

有効性の主解析とした評価期間において、標準治療を減量又は中止した被験者の割合は、ベルイシグアト群で 36.0%、プラセボ群で 33.3%であり、各投与群で同程度であった（5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.3.4 Standard of Care for Heart Failure Dose Modification During Follow-up）。標準治療の用量調節を行った主な理由は被験者又は医師の判断であり（ベルイシグアト群 23.0%、プラセボ群 21.8%）、低血圧の発現により標準治療の用量調節を行った被験者の割合は低かった（ベルイシグアト群 1.2%、プラセボ群 2.6%）。

全体集団と比較して、MRA を使用していた被験者の割合（全体集団及び日本人集団でそれぞれ 70.3%、53.3%）、3 剤の併用療法の割合（59.7%、40.8%）、ICD を使用していた被験者の割合（27.8%、16.6%）、標準治療を減量又は中止した被験者の割合（44.4%、34.7%）などで違いがみられた。

2.7.3.2.2.4.1.3.2 その他の併用治療

有効性の主解析とした評価期間に硝酸薬を使用した被験者は 12.3%（ベルイシグアト群 10.6%、プラセボ群 14.1%）であった（5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.3.4 Any Nitrate Use During Follow-up）。

硝酸薬を使用した被験者の割合は全体集団と日本人集団でおおむね同程度であった。

2.7.3.2.2.4.1.4 治験薬の増量及び用量調節

有効性の主解析としたカットオフまでの評価期間において、日本人集団におけるベルイシグアト（すべての投与量）の投与期間は平均 407.7 日（最大：894 日）、10mg の投与期間は平均 377.1 日（最大：867 日）、プラセボでは平均 369.4 日（最大：885 日）であった。投与量の平均は、ベルイシグアト群で 8.0mg、プラセボ群で 7.9mg（見かけ上の投与量）であった（5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.1.6 Average Study Drug Dose Over the Course of Study、Table 14.1.7 Extent of Exposure to Vericiguat by Planned Dose、14.1.7 Extent of Exposure to Placebo）。

治験薬が投与された被験者のうち、ベルイシグアト群で 83.9%（135／161 例）、プラセボ群で 83.4%（131／157 例）が目標用量の 10mg に増量した（プラセボ群は見かけ上の増量）。各評価時点で 10mg（プラセボ群では見かけ上の用量）を投与していた被験者の割合は、ベルイシグアト群では第 4～8 週で 71.1%、第 9～16 週で 80.7%、第 17～32 週で 86.7%、第 49～64 週で 87.0%、第 97～112 週で 82.9%であり、プラセボ群でそれぞれ 72.0%、79.6%、85.9%、86.7%及び 83.3%であった。試験期間を通じて、目標用量の 10mg を投与した被験者の割合はベルイシグアト群とプラセボ群で同程度であった。第 56 日までに目標用量の 10mg に到達し、その後の投与期間の 80%以上で用量が維持された被験者の割合は、ベルイシグアト群で 63.4%、プラセボ群で 56.7%であった（5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.1.6 Study Drug Titration Summary）。

少なくとも 1 回減量を必要とした被験者の割合は、ベルイシグアト群で 13.0%、プラセボ群で 14.1%であった（5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.1.6 Study Drug Dose Decrease or Interruption by Study Visit）。

全体集団と比較して、日本人集団においてベルイシグアトの投与期間の平均が長く（すべての投与量では全体集団で 375.5 日、日本人集団で 407.7 日、10mg では 362.0 日及び 377.1 日）、プラセボで短かった（374.7 日、369.4 日）。また、第 56 日までに目標用量の 10mg に到達し、その後の投与期間の 80%以上で用量が維持された被験者の割合は、ベルイシグアト群は全体集団と日本人集団でおおむね同程度であったが（全体集団で 61.6%、日本人集団で 63.4%）、日本人集団のプラセボ群で低かった（63.8%、56.7%）。

2.7.3.2.2.4.2 有効性の結果

2.7.3.2.2.4.2.1 主要評価項目：CV 死又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間

日本人集団における CV 死又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間について表 2.7.3.2-24 に示す。CV 死又は心不全による入院を発現した被験者の割合は、ベルイシグアト群で 30.4%（49／161 例）、プラセボ群で 31.0%（49／158 例）、発現率はそれぞれ 27.6／100 人年及び 30.3／100 人年であった。CV 死又は心不全による入院の初回発現までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.93（95%CI：0.63～1.39）、相対リスク減少率は 7%であった。

日本人集団における CV 死又は心不全による入院の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-6 に示す。

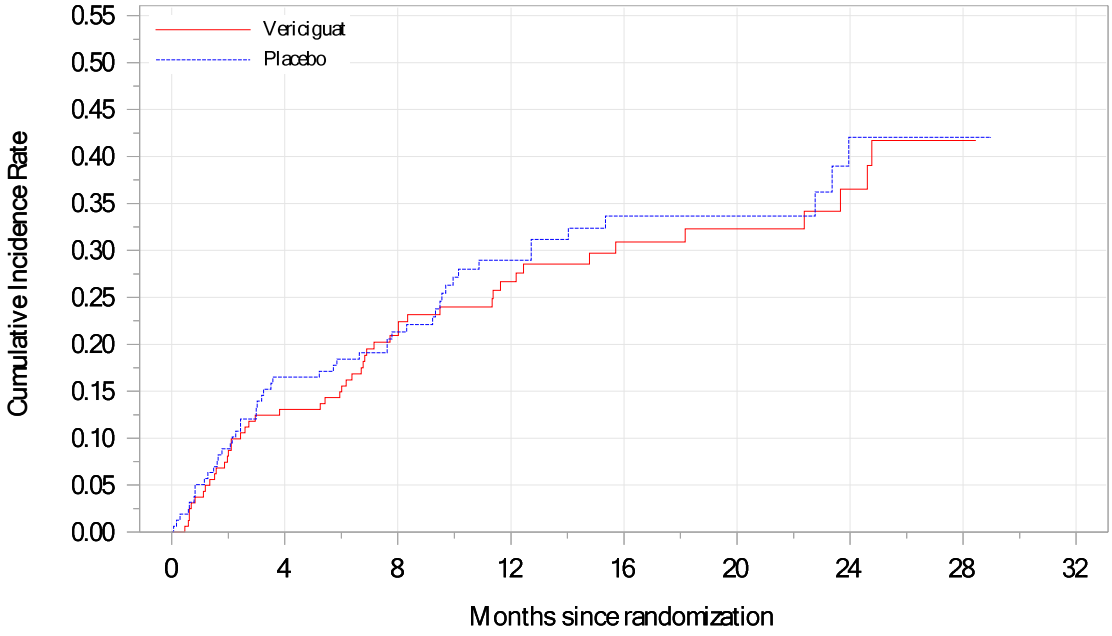
日本人集団における主要評価項目について、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（心房細動の合併、虚血性心疾患の合併、標準治療薬 3 剤の使用、医療機器の使用の有無を含む）による部分集団解析を実施した。日本人集団における部分集団解析の結果は、日本人集団全体の結果とおおむね一貫していた（5.3.5.1.6 16493_Additional analysis/Section 14.2.2 Additional Subgroup Analysis、5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.2.2 Subgroup Analysis）。

表 2.7.3.2-24　CV 死又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間（試験 16493、日本人集団、ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

	Vericiguat (N=161)				Placebo (N=158)				Treatment Comparison
	n	(%)	Annual %†	KM% (95% CI)‡	n	(%)	Annual %†	KM% (95% CI)‡	HR (95% CI)§
Primary Composite Endpoint	49	(30.4)	27.6	36.5 (27.8, 46.9)	49	(31.0)	30.3	42.0 (31.5, 54.4)	0.93 (0.63, 1.39)
Heart Failure Hospitalization	38	(23.6)			44	(27.8)			
Cardiovascular Death	11	(6.8)			5	(3.2)			

For subjects with multiple events, only the first event contributing to the composite endpoint is counted in the table.
† Total subjects with an event per 100 subject years at risk.
‡ Kaplan-Meier estimate and confidence interval at 2 years.
§ Hazard ratio (Vericiguat over Placebo) and confidence interval from Cox proportional hazard model.
‖ From log-rank test.
N=Number of subjects in ITT population. n=Number of subjects with an event.
Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).
Source: 5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.2.2

図 2.7.3.2-6　CV 死又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 16493、日本人集団、ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）



Number of subjects at risk

Vericiguat	161	139	108	79	57	42	26	1	0
Placebo	158	130	104	71	45	33	18	3	0

Cumulative number of events up to the time point

Vericiguat	0	21	33	40	44	45	47	49	49
Placebo	0	26	33	42	46	46	49	49	49

Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).
Source: 5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.2.2

2.7.3.2.2.4.2.2 副次評価項目

2.7.3.2.2.4.2.2.1 CV 死までの期間

日本人集団における CV 死までの期間について表 2.7.3.2-25 に示す。CV 死に至った被験者の割合は、ベルイシグアト群で 14.3%（23／161 例）、プラセボ群で 7.0%（11／158 例）、発現率はそれぞれ 11.0／100 人年及び 5.4／100 人年であった。CV 死までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 2.01（95%CI：0.98～4.12）であった。

日本人集団における CV 死までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-7 に示す。

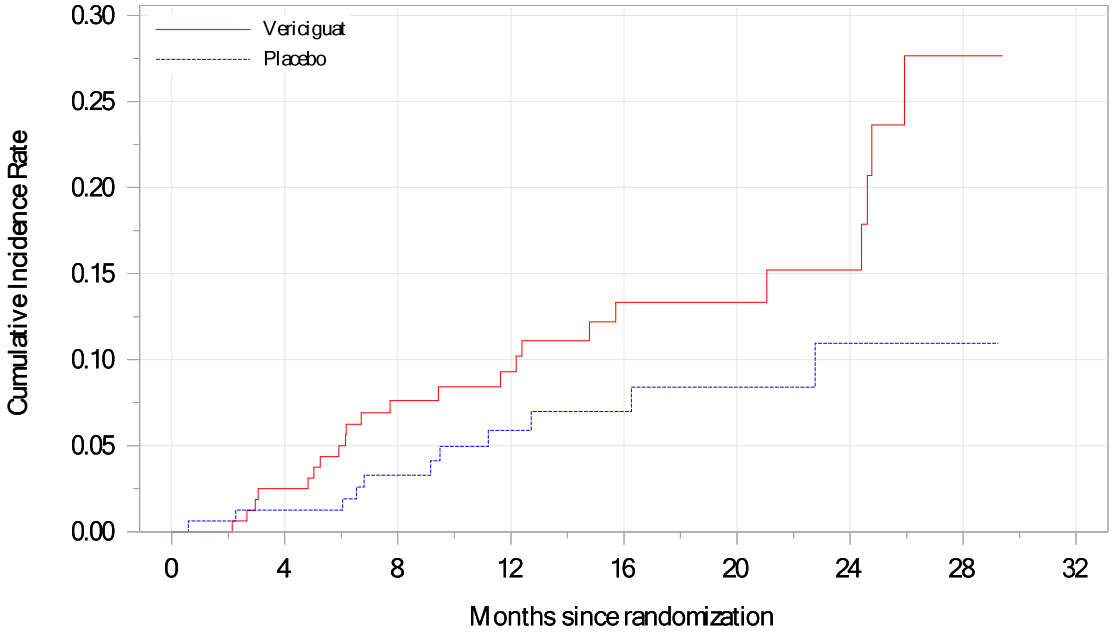
日本人集団における CV 死までの期間について、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（心房細動の合併、虚血性心疾患の合併、標準治療薬 3 剤の使用、医療機器の使用の有無を含む）による部分集団解析を実施した。日本人集団における部分集団解析の結果は、日本人集団全体の結果とおおむね一貫していた（5.3.5.1.6 16493_Additional analysis/Section 14.2.2 Additional Subgroup Analysis、5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.2.3.1 Subgroup Analysis）。

表 2.7.3.2-25　CV 死までの期間（試験 16493、日本人集団、ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

	Vericiguat (N=161)				Placebo (N=158)				Treatment Comparison
	n	(%)	Annual %†	KM% (95% CI)‡	n	(%)	Annual %†	KM% (95% CI)‡	HR (95% CI)§
Cardiovascular Death	23	(14.3)	11.0	15.2 (9.6, 23.6)	11	(7.0)	5.4	10.9 (5.7, 20.5)	2.01 (0.98, 4.12)
Heart Failure	13	(8.1)			7	(4.4)			
Stroke	0	(0.0)			1	(0.6)			
Sudden Cardiac Death	1	(0.6)			2	(1.3)			
Undetermined Cause Of Death	9	(5.6)			1	(0.6)			

† Total subjects with an event per 100 subject years at risk.
‡ Kaplan-Meier estimate and confidence interval at 2 years.
§ Hazard ratio (Vericiguat over Placebo) and confidence interval from Cox proportional hazard model.
‖ From log-rank test.
N=Number of subjects in ITT population. n=Number of subjects with an event.
Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).
Source: 5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.2.3.1

図 2.7.3.2-7　CV 死までの期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 16493、日本人集団、ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）



Number of subjects at risk

Vericiguat	161	156	128	101	75	50	32	2	0
Placebo	158	155	128	93	66	47	28	6	0

Cumulative number of events up to the time point

Vericiguat	0	4	12	14	18	18	19	23	23
Placebo	0	2	5	8	9	10	11	11	11

Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).
Source: 5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.2.3.1

2.7.3.2.2.4.2.2.2　心不全による入院の初回発現までの期間

日本人集団における心不全による入院の初回発現までの期間について表 2.7.3.2-26 に示す。心不全による入院を発現した被験者の割合は、ベルイシグアト群で 23.6%（38／161 例）、プラセボ群で 27.8%（44／158 例）、発現率はそれぞれ 21.4／100 人年及び 27.2／100 人年であった。心不全による入院の初回発現までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.82（95% CI：0.53～1.26）、相対リスク減少率は 18%であった。

日本人集団における心不全による入院の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-8 に示す。

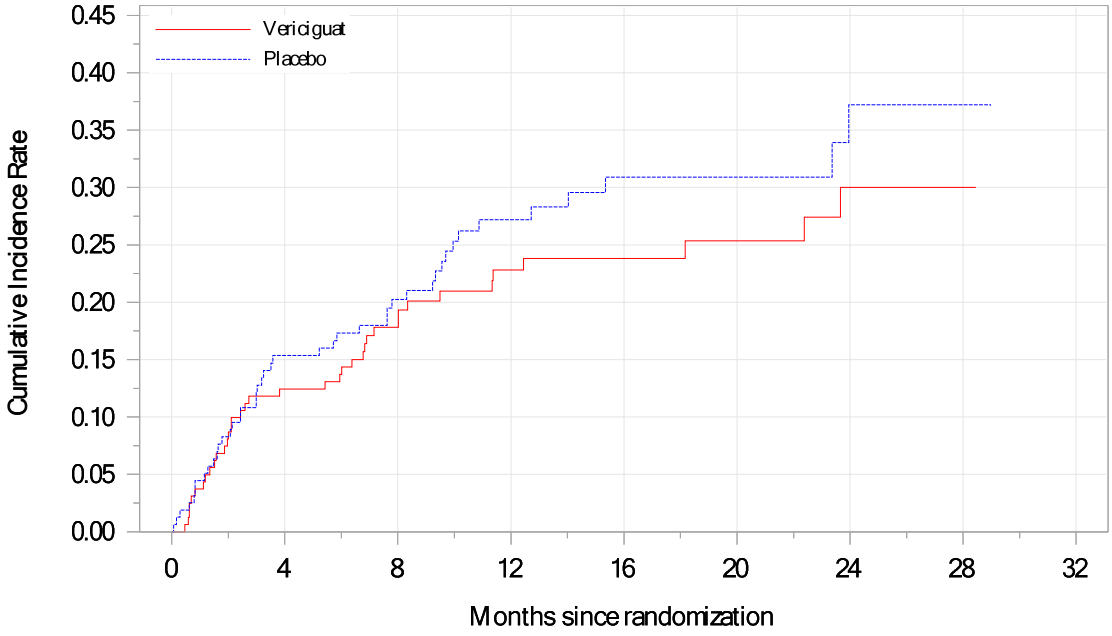
日本人集団における心不全による入院の初回発現までの期間について、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（心房細動の合併、虚血性心疾患の合併、標準治療薬 3 剤の使用、医療機器の使用の有無を含む）による部分集団解析を実施した。日本人集団における部分集団解析の結果は、日本人集団全体の結果とおおむね一貫していた（5.3.5.1.6 16493_Additional analysis/Section 14.2.2 Additional Subgroup Analysis、5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.2.3.2 Subgroup Analysis）。

表 2.7.3.2-26　心不全による入院の初回発現までの期間（試験 16493、日本人集団、ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

	Vericiguat (N=161)				Placebo (N=158)				Treatment Comparison
	n	(%)	Annual %†	KM% (95% CI)‡	n	(%)	Annual %†	KM% (95% CI)‡	HR (95% CI)§
Heart Failure Hospitalization	38	(23.6)	21.4	30.0 (21.7, 40.6)	44	(27.8)	27.2	37.2 (27.2, 49.5)	0.82 (0.53, 1.26)

† Total subjects with an event per 100 subject years at risk.
‡ Kaplan-Meier estimate and confidence interval at 2 years.
§ Hazard ratio (Vericiguat over Placebo) and confidence interval from Cox proportional hazard model.
‖ From log-rank test.
N=Number of subjects in ITT population. n=Number of subjects with an event.
Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).
Source: 5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.2.3.2

図 2.7.3.2-8　心不全による入院の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 16493、日本人集団、ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）



Number of subjects at risk

Vericiguat	161	139	108	79	57	42	26	1	0
Placebo	158	130	104	71	45	33	18	3	0

Cumulative number of events up to the time point

Vericiguat	0	20	28	34	35	36	38	38	38
Placebo	0	24	31	39	42	42	44	44	44

Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).
Source: 5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.2.3.2

2.7.3.2.2.4.2.2.3　心不全によるすべての入院（初回及び再入院）までの期間

日本人集団における心不全によるすべての入院（初回及び再入院）までの期間について表 2.7.3.2-27 に示す。心不全による初回及び再入院を含めたすべての入院回数は、ベルイシグアト群で 55 回、プラセボ群で 76 回、100 人年あたりの入院回数はそれぞれ 26.3 回及び 38.2 回であった。心不全によるすべての入院（初回及び再入院）までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.70（95%CI：0.49～1.00）、相対リスク減少率は 30%であった。

表 2.7.3.2-27 心不全によるすべての入院（初回及び再入院）までの期間（試験 16493、日本人集団、ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

	Vericiguat (N=161)			Placebo (N=158)			Hazard Ratio[‡] [§] (95% CI)
	n	Total Follow-up Time (years)	Annual %[†]	n	Total Follow-up Time (years)	Annual %[†]	
Total Events[‖]	55	209.1	26.3	76	199.2	38.2	0.70 (0.49, 1.00)
Subjects with only one event	25			25			
Subjects with only two events	9			11			
Subjects with only three events	4			4			
Subjects with ≥ four events	0			4			

[†] Total events per 100 subject years of follow up.
[‡] Vericiguat over placebo.
[§] Calculated based on Andersen-Gill model. Robust standard errors are used to account for correlations of event times within a subject.
[‖] Total number of heart failure hospitalizations (first and recurrent).
N=Number of subjects in ITT population.
Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).
Source: 5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.2.3.3

2.7.3.2.2.4.2.2.4　全死亡又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間

日本人集団における全死亡又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間について表 2.7.3.2-28 に示す。全死亡又は心不全による入院に至った被験者の割合は、ベルイシグアト群で 31.7%（51／161 例）、プラセボ群で 32.9%（52／158 例）、発現率はそれぞれ 28.7／100 人年及び 32.2／100 人年であった。全死亡又は心不全による入院の初回発現までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.92（95%CI：0.62～1.35）、相対リスク減少率は 8%であった。

日本人集団における全死亡又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線を 5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.2.3.4 に示す。

表 2.7.3.2-28 全死亡又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間（試験 16493、日本人集団、ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

	Vericiguat (N=161)				Placebo (N=158)				Treatment Comparison
	n	(%)	Annual %†	KM% (95% CI)‡	n	(%)	Annual %†	KM% (95% CI)‡	HR (95% CI)§
Secondary Composite Endpoint	51	(31.7)	28.7	37.5 (28.8, 47.8)	52	(32.9)	32.2	44.2 (33.7, 56.3)	0.92 (0.62, 1.35)
All-cause Mortality	13	(8.1)			8	(5.1)			
Heart Failure Hospitalization	38	(23.6)			44	(27.8)			

For subjects with multiple events, only the first event contributing to the composite endpoint is counted in the table.
† Total subjects with an event per 100 subject years at risk.
‡ Kaplan-Meier estimate and confidence interval at 2 years.
§ Hazard ratio (Vericiguat over Placebo) and confidence interval from Cox proportional hazard model.
‖ From log-rank test.
N=Number of subjects in ITT population. n=Number of subjects with an event.
Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).
Source: 5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.2.3.4

2.7.3.2.2.4.2.2.5　全死亡までの期間

日本人集団における全死亡までの期間について表 2.7.3.2-29 に示す。死亡に至った被験者の割合は、ベルイシグアト群で 15.5%（25／161 例）、プラセボ群で 9.5%（15／158 例）、発現率はそれぞれ 12.0／100 人年及び 7.4／100 人年であった。全死亡までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 1.60（95%CI：0.85～3.04）であった。

日本人集団における全死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線を 5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.2.3.5 に示す。

表 2.7.3.2-29　全死亡までの期間（試験 16493、日本人集団、ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

	Vericiguat (N=161)				Placebo (N=158)				Treatment Comparison
	n	(%)	Annual %†	KM% (95% CI)‡	n	(%)	Annual %†	KM% (95% CI)‡	HR (95% CI)§
All-cause Mortality	25	(15.5)	12.0	16.4 (10.6, 24.7)	15	(9.5)	7.4	14.6 (8.5, 24.3)	1.60 (0.85, 3.04)

† Total subjects with an event per 100 subject years at risk.
‡ Kaplan-Meier estimate and confidence interval at 2 years.
§ Hazard ratio (Vericiguat over Placebo) and confidence interval from Cox proportional hazard model.
‖ From log-rank test.
N=Number of subjects in ITT population. n=Number of subjects with an event.
Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).
Source: 5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.2.3.5

2.7.3.2.2.4.2.3 探索的評価項目及びその他の評価項目

2.7.3.2.2.4.2.3.1 CV 入院及び心不全による緊急来院

- 日本人集団において、心不全による入院又は心不全による緊急来院（心不全による入院の基準に合致しないもの）を発現した被験者の割合は、ベルイシグアト群で 26.7%（43／161 例）、プラセボ群で 36.1%（57／158 例）、発現率はそれぞれ 24.9／100 人年及び 37.8／100 人年であった。心不全による入院又は心不全による緊急来院の初回発現までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.70（95%CI：0.47～1.03）であった（5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.2.4.1.1）。

- 日本人集団において、CV 入院を発現した被験者の割合は、ベルイシグアト群で 31.1%（50／161 例）、プラセボ群で 36.1%（57／158 例）、発現率はそれぞれ 29.2／100 人年及び 37.8／100 人年であった。初回 CV 入院までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.81（95 % CI ： 0.55 ～ 1.18）であった（5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.2.4.1.2）。

- 日本人集団における心不全によるすべての入院（初回及び再入院）回数は、ベルイシグアト群で 55 回、プラセボ群で 76 回、100 人年あたりの入院回数はそれぞれ 26.3 回及び 38.2 回であった（2.7.3.2.2.4.2.2.3）。心不全によるすべての入院（初回及び再入院）回数におけるプラセボ群に対する発現率比は 0.71（95%CI：0.43～1.16）であった（5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.2.4.1.3 Total Number of CEC Confirmed Heart Failure Hospitalizations）。

- 日本人集団における心不全による入院を発現せずに生存していた日数（最小二乗平均）は、ベルイシグアト群で 463.4 日、プラセボ群で 448.3 日であり、プラセボ群との差は 15.09 日（95％CI：－34.51～64.70 日）であった（5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.2.4.1.3 Number of Days Alive Outside of CEC Confirmed Heart Failure Hospitalizations）。

2.7.3.2.2.4.2.3.2 健康関連 QOL

日本人集団における健康関連 QOL の第 32 週の KCCQ スコアは、全体的にベルイシグアト群とプラセボ群で同程度であった。KCCQ Overall Summary Score（平均値）は、ベースライン時にベルイシグアト群で 71.9、プラセボ群で 73.3、第 32 週にそれぞれ 68.6 及び 74.9 であった。第 32 週の KCCQ Overall Summary Score のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、ベルイシグアト群で 0.8、プラセボ群で－0.1 であり、いずれの投与群においてもベースラインからの明らかな変化は認められなかった。KCCQ の各項目の第 32 週のベースラインからの変化量、及び各評価時点におけるベースラインからの変化量においても、全体的にベルイシグアト群とプラセボ群で同程度であった（5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.2.4.1.6）。

2.7.3.2.2.4.2.3.3 NT-proBNP のベースラインからの変化量

日本人集団における NT-proBNP（幾何平均値）は、ベースライン時にベルイシグアト群で 2,848.1pg/mL、プラセボ群で 2,936.9pg/mL、第 32 週にそれぞれ 1,907.9pg/mL 及び 2,285.7pg/mL であった。NT-proBNP の第 32 週のベースラインからの変化量（最小二乗平均）において、プラセボ群に対する幾何平均値の比は 0.88（95％CI：0.74～1.05）であった（5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.2.4.2.2 Analysis of Change from Baseline in NT-proBNP at Week 32）。

2.7.3.2.2.4.3　有効性の結果のまとめ

日本人 HFrEF 患者を対象に標準治療下でベルイシグアトとプラセボを比較検討した結果、以下の結果が示された。

主要評価項目

- CV 死又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間において、プラセボ群に対するハザード比は 0.93（95%CI：0.63～1.39）であった。

副次評価項目

- CV 死までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 2.01（95%CI：0.98～4.12）であった。
- 心不全による入院の初回発現までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.82（95%CI：0.53～1.26）であった。
- 心不全によるすべての入院（初回及び再入院）までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.70（95%CI：0.49～1.00）であった。
- 全死亡又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 0.92（95%CI：0.62～1.35）であった。
- 全死亡までの期間におけるプラセボ群に対するハザード比は 1.60（95%CI：0.85～3.04）であった。

2.7.3.2.2.5　日本人集団における死亡の数値的な不均衡に関する考察

上述のとおり、有効性主要評価項目である CV 死又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間に加えて、副次評価項目である心不全による入院の初回発現までの期間、心不全によるすべての入院までの期間、全死亡又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間、探索的評価項目である心不全による入院又は心不全による緊急来院の初回発現までの期間、初回 CV 入院までの期間、更に、NT-proBNP のベースラインからの改善など、有効性に関する評価項目の大部分で全体集団と日本人集団の一貫性が示された。

死亡（CV 死及び全死亡）については、全体集団で、統計学的な有意差は示されなかったがプラセボ群に対するベルイシグアト群のハザード比の点推定値は 1 を下回った。一方、日本人集団では、死亡例数は少ないものの、プラセボ群と比較してベルイシグアト群で死亡例を多く認めた。

全体集団、日本人集団における CV 死及び全死亡の発現状況を表 2.7.3.2-30 に示す。

試験 16493 で対象とした増悪がみられる心不全患者は、その後のイベントの発生に対して高いリスクを有することが報告されている[3,4]。実際に、試験 16493 での死亡率は、安定した慢性心不全患者でみられたものより高かった（2.5.6.2）。一方、日本人集団の死亡の発現割合は、ベルイシグアト群では全体集団とほぼ同様であったが、プラセボ群では全体集団よりも低かった。このように日本人集団では投与群間で数値的に死亡の不均衡がみられたことから、次項以降に示す考察を行った。

表 2.7.3.2-30 全体集団及び日本人集団の CV 死及び全死亡の発現状況（試験 16493、ITT 集団、主解析のカットオフまでのデータ）

	Global population (N=5050)						Japanese population (N=319)					
	Vericiguat (N=2526)			Placebo (N=2524)			Vericiguat (N=161)			Placebo (N=158)		
	n	(%)	Annual %†	n	(%)	Annual %†	n	(%)	Annual %†	n	(%)	Annual %†
Cardiovascular Death	414	(16.4)	12.9	441	(17.5)	13.9	23	(14.3)	11.0	11	(7.0)	5.4
All-cause Mortality	512	(20.3)	16.0	534	(21.2)	16.9	25	(15.5)	12.0	15	(9.5)	7.4

† Total subjects with an event per 100 subject years at risk
N=Number of subjects in ITT population. n=Number of subjects with an event.
Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).
Source: 5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.2-30, Table 14.2-44, 5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.2.3.1, 14.2.3.5

なお、国内外で心不全の治療環境や診断基準に大きな差はみられておらず[1,5,6,7,8,9]、国際共同試験である本試験に日本も参加した。日本人集団（319 例／5,050 例）内で、イベント数が限られている死亡（主解析のカットオフまでのデータにおける CV 死：34 例／855 例）に関して統計的に検証することは難しく、結果の解釈には限界があることに留意する必要がある。

また、全死亡の多くが CV 死であり（表 2.7.3.2-30）、死亡の不均衡は主に CV 死の不均衡によって生じているため、本項における考察は主に CV 死（CEC 判定）を対象とした。評価に際しては、より詳細な考察をするため、CV 死の例数が多い最終来院までの全データ（ベルイシグアト群：28 例、プラセボ群：11 例）を原則として用いた。最終来院までの全データにおける日本人集団の CV 死の詳細については 5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.2.3.1 を参照のこと。

2.7.3.2.2.5.1　リスク因子の影響

2016 ESC guideline において、心不全の予後に関わるリスク因子として言及されている項目[10]の中で、割付け時に投与群間で偏りの生じていたものが死亡の不均衡に影響していたかどうかについて考察した。

ESC guideline で規定された心不全予後のリスク因子に該当する項目のうち、本試験で評価している項目を表 2.7.3.2-31 に示す。

表 2.7.3.2-31　試験 16439 でリスク因子に該当する項目

ESC guideline におけるカテゴリ	リスク因子に該当する項目
Demographic data	年齢、性別
Severity of heart failure	NYHA 分類、HF 罹患期間
Clinical status	心拍数、血圧、浮腫#
Myocardial remodeling and severity of heart dysfunction	LVEF、肺高血圧#、大動脈弁狭窄#
Biomarkers of neurohormonal activation	ナトリウム、NT-proBNP
Cardiovascular co-mobidities	心房細動#、心房粗動#、心室細動#、心室性頻脈#、狭心症#、動脈狭窄#、冠動脈疾患#、心筋梗塞#、一過性脳虚血発作#、末梢動脈閉塞性疾患#、植え込み型除細動器#、心臓再同期療法#
Non-cardiovascular co-mobidities	糖尿病#、貧血#、慢性閉塞性肺疾患#、eGFR、慢性腎臓病#、腎不全#、腎機能障害#、糖尿病性腎症#、睡眠時無呼吸症候群#、認知症#、鬱#
Non-adherence	心不全に対する標準療法

注 1）#：合併症／既往歴として収集

注 2）試験 16493 で評価している KCCQ などの QOL は“Severity of heart failure”に該当するが、評価内容が多岐にわたるため、NHYA 分類に集約した。

上記の項目について、ベルイシグアト群とプラセボ群での治験開始時における群間差を検討した（心不全に対する標準療法については、2.7.3.2.2.5.3 で考察する）。群間差は以下のように算出した。

- 合併症／既往歴などのカテゴリー変数：ベルイシグアト群とプラセボ群の割合の差（パーセントポイント）

- NT-proBNP などの連続変数：ベルイシグアト群とプラセボ群の平均値（又は中央値）の差をプラセボ群の平均値（又は中央値）で除したパーセンテージ

全体集団及び日本人集団における各項目の群間差について表 2.7.3.2-32 に示す。

表 2.7.3.2-32　全体集団及び日本人集団における各リスク因子についての治験開始時の群間差（試験 16493、ITT 集団）

リスク因子に該当する項目[#]	全体集団			日本人集団		
	ベルイシグアト群	プラセボ群	差[##]	ベルイシグアト群	プラセボ群	差[##]
男性〔n/N（%）〕	1,921/2,526（76.0）	1,921/2,524（76.1）	-0.1	129/161（80.1）	124/158（78.5）	1.6
年齢（歳）	67.5	67.2	0.4	73.0	73.0	0
収縮期血圧（平均値、mmHg）	121.24	121.46	-0.2	119.12	119.47	-0.3
拡張期血圧（平均値、mmHg）	72.47	73.09	-0.8	67.53	67.97	-0.6
心拍数（平均値、bpm）	72.95	73.29	-0.5	70.72	72.01	-1.8
NYHAⅢ／Ⅳ〔n/N（%）〕	1,045/2,523（41.4）	1,024/2,523（40.6）	0.8	37/161（23.0）	31/158（19.6）	3.4
LVEF（平均値、%）	29.0	28.8	-0.7	30.8	31.8	3.1
eGFR[###]（平均値、mL/min/1.73m^2）	61.3	61.7	0.6	57.2	54.3	-5.3
NT-proBNP（中央値、pg/mL）	2803.5	2821.0	-0.6	3005.0	2707.0	11.0
HF 罹患期間（中央値、年）	3.3	3.3	0	4.1	3.8	7.9
ナトリウム（平均値、mEq/L）	139.93	139.85	-0.1	140.59	140.32	-0.2
貧血〔n/N（%）〕	542/2,526（21.5）	532/2,524（21.1）	0.4	61/161（37.9）	57/158（36.1）	1.8
慢性腎臓病〔n/N（%）〕	634/2,526（25.1）	658/2,524（26.1）	-1.0	72/161（44.7）	65/158（41.1）	3.6
腎不全〔n/N（%）〕	157/2,526（ 6.2）	142/2,524（ 5.6）	0.6	3/161（ 1.9）	7/158（ 4.4）	-2.5
腎機能障害〔n/N（%）〕	40/2,526（ 1.6）	45/2,524（ 1.8）	-0.2	8/161（ 5.0）	8/158（ 5.1）	-0.1
糖尿病性腎症〔n/N（%）〕	53/2,526（ 2.1）	46/2,524（ 1.8）	0.3	7/161（ 4.3）	7/158（ 4.4）	-0.1
慢性閉塞性肺疾患〔n/N（%）〕	432/2,526（17.1）	439/2,524（17.4）	-0.3	18/161（11.2）	15/158（ 9.5）	1.7
心筋梗塞〔n/N（%）〕	1,103/2,526（43.7）	1,025/2,524（40.6）	3.1	73/161（45.3）	57/158（36.1）	9.2
一過性脳虚血発作〔n/N（%）〕	102/2,526（ 4.0）	94/2,524（ 3.7）	0.3	5/161（ 3.1）	1/158（ 0.6）	2.5

リスク因子に該当する項目[#]	全体集団			日本人集団		
	ベルイシグアト群	プラセボ群	差[##]	ベルイシグアト群	プラセボ群	差[##]
睡眠時無呼吸症候群〔n/N（%）〕	202/2,526（ 8.0）	220/2,524（ 8.7）	-0.7	24/161（14.9）	17/158（10.8）	4.1
心室細動〔n/N（%）〕	10/2,526（ 0.4）	13/2,524（ 0.5）	-0.1	2/161（ 1.2）	4/158（ 2.5）	-1.3
心室性頻脈〔n/N（%）〕	127/2,526（ 5.0）	134/2,524（ 5.3）	-0.3	24/161（14.9）	17/158（10.8）	4.1
植え込み型除細動器〔n/N（%）〕	523/2,526（20.7）	521/2,524（20.6）	0.1	25/161（15.5）	23/158（14.6）	0.9
心臓再同期療法〔n/N（%）〕	352/2,526（13.9）	353/2,524（14.0）	-0.1	25/161（15.5）	17/158（10.8）	4.7
心房細動〔n/N（%）〕	1,102/2,526（43.6）	1,173/2,524（46.5）	-2.9	75/161（46.6）	87/158（55.1）	-8.5
心房粗動〔n/N（%）〕	180/2,526（ 7.1）	213/2,524（ 8.4）	-1.3	8/161（ 5.0）	18/158（11.4）	-6.4
糖尿病〔n/N（%）〕	1,226/2,526（48.5）	1,144/2,524（45.3）	3.2	79/161（49.1）	86/158（54.4）	-5.3
狭心症〔n/N（%）〕	417/2,526（16.5）	425/2,524（16.8）	-0.3	51/161（31.7）	45/158（28.5）	3.2
冠動脈疾患〔n/N（%）〕	1,514/2,526（59.9）	1,436/2,524（56.9）	3.0	75/161（46.6）	73/158（46.2）	0.4
末梢動脈閉塞性疾患〔n/N（%）〕	330/2,526（13.1）	315/2,524（12.5）	0.6	22/161（13.7）	23/158（14.6）	-0.9
肺高血圧症〔n/N（%）〕	188/2,526（ 7.4）	168/2,524（ 6.7）	0.7	1/161（ 0.6）	2/158（ 1.3）	-0.7
鬱〔n/N（%）〕	137/2,526（ 5.4）	134/2,524（ 5.3）	0.1	2/161（ 1.2）	3/158（ 1.9）	-0.7
頸動脈狭窄〔n/N（%）〕	39/2,526（ 1.5）	31/2,524（ 1.2）	0.3	4/161（ 2.5）	2/158（ 1.3）	1.2

[#]合併症／既往歴に関するリスク因子は、全体集団、日本人集団のいずれかの集団若しくは両集団のいずれかの群若しくは両群で2%以上発現している事象を選択した。

[##]差の算出は以下の通り。プラセボ群に不利な場合は負数で表した。

・　合併症／既往歴などのカテゴリー変数：ベルイシグアト群とプラセボ群の割合の差（パーセントポイント）

・　NT-proBNPなどの連続変数：ベルイシグアト群とプラセボ群の平均値（又は中央値）の差をプラセボ群の平均値（又は中央値）で除したパーセンテージ

[###]eGFR、NT-proBNPは無作為割付け時の評価を使用。

引用元：5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.1-8、Table 14.1-10、Table 14.1-11、Table 14.1-15、Table 14.4-22、Table 14.5-9、Table 14.5-10、Table 14.5-11.
5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.1-4、Section 14.4-2、Section 14.5-1、Section 14.5-2

日本人集団において、ベルイシグアト群に不利な方向に差がみられた項目数は 17 個、プラセボ群に不利な方向に差がみられた項目数は 15 個であった。また、データに基づくカットオフではあるが、3 パーセントポイント／パーセンテージの差がみられた項目数で比較すると、ベルイシグアト群に不利な方向に差がみられた項目数は 10 個であり、プラセボ群（4 個）より多かった。

また、日本人集団で 3 パーセントポイント／パーセンテージの差がみられた項目の有無別の、全体集団及び日本人集団における CV 死の発現割合を表 2.7.3.2-33 及び表 2.7.3.2-34 に示す。全体集団では、ベルイシグアト群における「睡眠時無呼吸症候群」、プラセボ群における「心室性頻脈」を除くすべての項目で、リスク因子を有する被験者で CV 死の発現割合が高かった。これらのリスク因子のうち、NT-proBNP が中央値超であった被験者では、NT-proBNP 中央値以下であった被験者と比較して、両群共に CV 死の発現割合が 2 倍を超えていた。日本人集団については、全体集団ほどリスク因子と CV 死の関連は明瞭ではなかったが、これはおそらく限られた症例数に起因すると考えられ、全体集団と同じく、多くの項目においてリスク因子を有する被験者で CV 死の発現割合が高かった。特に、NT-proBNP が中央値超であった被験者では、全体集団と同様に、中央値以下の被験者と比較して、両群共に CV 死の発現割合が 2 倍を超えていた。したがって、結果の解釈には注意が必要ではあるが、治験開始時に NT-proBNP を含むこれらの因子を有する被験者がベルイシグアト群で多く認められたことが、CV 死の発現の不均衡の原因の一つである可能性が示唆された。

表 2.7.3.2-33 リスク因子の有無別の CV 死の発現割合（試験 16493、全体集団、ITT 集団、最終来院までの全データ）

		Vericiguat			Placebo		
		CV 死 (n)	全体 (N)	発現割合 (%)	CV 死 (n)	全体 (N)	発現割合 (%)
All		448	2,526	17.7	463	2,524	18.3
NYHA Ⅲ/Ⅳ	あり	260	1,045	24.9	253	1,024	24.7
	なし	187	1,478	12.7	209	1,499	13.9
LVEF <=Mean	あり	244	1,154	21.1	249	1,228	20.3
	なし	202	1,362	14.8	212	1,292	16.4
心室性頻脈	あり	27	127	21.3	23	134	17.2
	なし	421	2,399	17.5	440	2,390	18.4
心筋梗塞	あり	218	1,103	19.8	234	1,025	22.8
	なし	230	1,423	16.2	229	1,499	15.3
睡眠時無呼吸症候群	あり	32	202	15.8	41	220	18.6
	なし	416	2,324	17.9	422	2,304	18.3
心臓再同期療法	あり	64	352	18.2	90	353	25.5
	なし	384	2,174	17.7	373	2,171	17.2
狭心症	あり	92	417	22.1	85	425	20.0
	なし	356	2,109	16.9	378	2,099	18.0
NT-proBNP >Median	あり	318	1,202	26.5	297	1,198	24.8
	なし	113	1,212	9.3	133	1,193	11.1
心不全罹患期間 >Median	あり	253	1,257	20.1	272	1,264	21.5
	なし	194	1,268	15.3	190	1,257	15.1
心房細動	あり	224	1,102	20.3	231	1,173	19.7
	なし	224	1,424	15.7	232	1,351	17.2
心房粗動	あり	35	180	19.4	45	213	21.1
	なし	413	2,346	17.6	418	2,311	18.1
糖尿病	あり	230	1,226	18.8	243	1,144	21.2
	なし	218	1,300	16.8	220	1,380	15.9
eGFR <=Mean	あり	276	1,377	20.0	300	1,378	21.8
	なし	161	1,097	14.7	154	1,107	13.9
慢性腎臓病	あり	132	634	20.8	155	658	23.6
	なし	316	1,892	16.7	308	1,866	16.5

引用元：5.3.5.1.5 PH-41322/Table 14.2-3、5.3.5.1.10 16493_J-add3/all

表 2.7.3.2-34 リスク因子の有無別の CV 死の発現割合（試験 16493、日本人集団、ITT 集団、最終来院までの全データ）

		Vericiguat			Placebo		
		CV 死 (n)	全体 (N)	発現割合 (%)	CV 死 (n)	全体 (n)	発現割合 (%)
All		28	161	17.4	11	158	7.0
NYHA Ⅲ/Ⅳ	あり	8	37	21.6	4	31	12.9
	なし	20	124	16.1	7	127	5.5
LVEF <=Mean	あり	11	60	18.3	5	55	9.1
	なし	17	101	16.8	6	102	5.9
心室性頻脈	あり	3	24	12.5	2	17	11.8
	なし	25	137	18.2	9	141	6.4
心筋梗塞	あり	11	73	15.1	3	57	5.3
	なし	17	88	19.3	8	101	7.9
睡眠時無呼吸症候群	あり	3	24	12.5	1	17	5.9
	なし	25	137	18.2	10	141	7.1
心臓再同期療法	あり	6	25	24.0	2	17	11.8
	なし	22	136	16.2	9	141	6.4
狭心症	あり	9	51	17.6	3	45	6.7
	なし	19	110	17.3	8	113	7.1
NT-proBNP >Median	あり	21	83	25.3	8	78	10.3
	なし	7	76	9.2	3	79	3.8
心不全罹患期間 >Median	あり	15	94	16.0	7	88	8.0
	なし	13	67	19.4	4	70	5.7
心房細動	あり	16	75	21.3	6	87	6.9
	なし	12	86	14.0	5	71	7.0
心房粗動	あり	2	8	25.0	2	18	11.1
	なし	26	153	17.0	9	140	6.4
糖尿病	あり	16	79	20.3	8	86	9.3
	なし	12	82	14.6	3	72	4.2
eGFR <=Mean	あり	22	107	20.6	9	106	8.5
	なし	6	54	11.1	2	52	3.8
慢性腎臓病	あり	17	72	23.6	5	65	7.7
	なし	11	89	12.4	6	93	6.5

引用元：5.3.5.1.7 16493_J-analysis/Section 14.2.3.1、 5.3.5.1.10 16493_J-add3/Jpn

2.7.3.2.2.5.2 投与との関係に関する検討

日本人集団において、最終来院までの全データにおけるベルイシグアト群、プラセボ群の CV 死はそれぞれ 28 例、11 例であったのに対し、On treatment 解析（投与終了後 14 日で打ち切り）における CV 死はそれぞれ 9 例、4 例であった。全体集団においても、On treatment 解析の CV 死はそれぞれ 230 例、250 例と全期間の CV 死の約 50%程度であり、On treatment 期間後の死亡が多いことが示唆された。そこで投与終了後の CV 死の発現時期について詳細な検討を行った。全体集団及び日本人集団の投与終了後の時期別 CV 死の分布を表 2.7.3.2-35 及び表 2.7.3.2-36 に示す。

表 2.7.3.2-35 投与中及び投与終了後の時期別 CV 死発現状況（試験 16493、全体集団、ITT 集団、最終来院までの全データ）

	Vericiguat (N=2526)	Placebo (N=2524)	Total (N=5050)
Death Case	448 (100.0%)	463 (100.0%)	911 (100.0%)
Time from Last Study Drug Intake to Death (Day)			
Not treated	4 (0.9%)	1 (0.2%)	5 (0.5%)
≤14	230 (51.3%)	250 (54.0%)	480 (52.7%)
0	77 (17.2%)	97 (21.0%)	174 (19.1%)
1 to 14	153 (34.2%)	153 (33.0%)	306 (33.6%)
>14	214 (47.8%)	212 (45.8%)	426 (46.8%)
15 to 28	27 (6.0%)	46 (9.9%)	73 (8.0%)
29 to 42	26 (5.8%)	18 (3.9%)	44 (4.8%)
43 to 56	19 (4.2%)	18 (3.9%)	37 (4.1%)
57 to 70	20 (4.5%)	14 (3.0%)	34 (3.7%)
71 to 84	7 (1.6%)	14 (3.0%)	21 (2.3%)
85 to 168	46 (10.3%)	46 (9.9%)	92 (10.1%)
169 to 364	41 (9.2%)	30 (6.5%)	71 (7.8%)
365 to 784	28 (6.3%)	26 (5.6%)	54 (5.9%)

Source: 5.3.5.1.8 16493_J-add1/Table 1.1/7

表 2.7.3.2-36 投与中及び投与終了後の時期別 CV 死発現状況（試験 16493、日本人集団、ITT 集団、最終来院までの全データ）

	Vericiguat (N=161)	Placebo (N=158)	Total (N=319)
Death Case	28 (100.0%)	11 (100.0%)	39 (100.0%)
Time from Last Study Drug Intake to Death (Day)			
≤14	9 (32.1%)	4 (36.4%)	13 (33.3%)
0	1 (3.6%)	1 (9.1%)	2 (5.1%)
1 to 14	8 (28.6%)	3 (27.3%)	11 (28.2%)
>14	19 (67.9%)	7 (63.6%)	26 (66.7%)
15 to 28	2 (7.1%)	1 (9.1%)	3 (7.7%)
29 to 42	2 (7.1%)	2 (18.2%)	4 (10.3%)
43 to 56	4 (14.3%)	0	4 (10.3%)
57 to 70	2 (7.1%)	1 (9.1%)	3 (7.7%)
71 to 84	0	2 (18.2%)	2 (5.1%)
85 to 168	6 (21.4%)	0	6 (15.4%)
169 to 364	2 (7.1%)	1 (9.1%)	3 (7.7%)
365 to 784	1 (3.6%)	0	1 (2.6%)

Source: 5.3.5.1.8 16493_J-add1/Table 1.1/3

全体集団におけるすべての CV 死のうち、投与終了後 15 日目以降に発生した CV 死はベルイシグアト群、プラセボ群でそれぞれ 214 例（47.8%）、212 例（45.8%）であった。また、日本人

集団におけるすべての CV 死のうち、投与終了後 15 日目以降に発生した CV 死はベルイシグアト群、プラセボ群でそれぞれ 19 例（67.9%）、7 例（63.6%）であった。

投与終了後 15 日目以降にみられた CV 死の発現時期の分布は、全体集団及び日本人集団共に幅広かった。一方、当該期間にみられた CV 死の割合は、全体集団に比べて日本人集団で高かった。また、日本人集団では、当該期間にみられた CV 死の発現数は、ベルイシグアト群（19 例）の方がプラセボ群（7 例）より多く、当該期間にみられた CV 死も投与群間の CV 死の不均衡に寄与していることが示唆された。

これらの症例については、投与終了からの時間経過を考えると、ベルイシグアト投与の影響の可能性は低いことが想定された。

2.7.3.2.2.5.3 個別症例に基づいた考察

日本人の CV 死に至った各被験者について、血圧、NYHA 分類、NT-proBNP の推移、心血管イベントの発現状況、標準治療（ACE／ARB、β遮断薬、MRA）の投与状況、治験薬（ベルイシグアト又はプラセボ）の投与状況、合併症、有害事象の発現状況などを評価した。個々の症例の合併症などについては 2.7.3.7.2 の叙述を参照のこと。

日本人集団での CV 死（CEC 判定）の死因（基本語）の内訳は、ベルイシグアト群で「心不全／うっ血性心不全／急性心不全」が 16 例、「マラスムス（医師報告用語はいずれも“geromarasmus”」が 3 例、「肺炎」「うっ血性心筋症」が各 2 例、「心室細動」「心室性頻脈」「脳血管発作（医師報告用語は“stroke”」「突然死」「死亡（医師報告用語は“unknown cause of death”」が各 1 例、プラセボ群で「心不全／うっ血性心不全／急性心不全」が 8 例、「うっ血性心筋症」「くも膜下出血」「心肺停止」が各 1 例であり、両群とも医師の報告では「心不全」が CV 死（CEC 判定）の半数以上を占めていた（ベルイシグアト群：16/28 例、プラセボ群：8/11 例）（5.3.5.1.8 16493_J-add1/Listing 1.1/6）。

CV 死の個別症例の検討からは以下の所見が得られた。

- CV 死症例はいずれも NT-proBNP 高値、NYHA 分類クラスⅢ/Ⅳ、心不全予後に関連する合併症などのリスク因子を治験開始時にいくつか有しており、心不全予後に対するリスクが高かった。以下の項目については CV 死に至っていない集団との比較も実施した（5.3.5.1.10 16493_J-add3/Jpn）。

  - NT-proBNP

    CV 死に至っていない日本人集団、CV 死に至った日本人集団の NT-proBNP（中央値）はそれぞれ 2,583.0pg/mL、5,058.0pg/mL であり、CV 死に至った集団で高値（CV 死に至っていない集団の約 2 倍）であった。群間比較では、CV 死に至っていない集団のベルイシグアト群、プラセボ群では、それぞれ 2,540.0pg/mL、2,656.0pg/mL、CV 死に至った集団のベルイシグアト群、プラセボ群では、それぞれ 5,102.0pg/mL、3,316.0pg/mL であった。

  - NYHA 分類クラス

    CV 死に至っていない日本人集団、CV 死に至った日本人集団の NYHA 分類クラスⅢ/Ⅳの割合はそれぞれ 20.0%（56/280 例）、30.8%（12/39 例）であり、CV 死に至った集団で割合が高かった。群間比較では、CV 死に至っていない集団のベルイシグアト群、プラセボ群では、それぞれ 21.8%（29/133 例）、18.4%（27/147 例）、CV 死に

至った集団のベルイシグアト群、プラセボ群では、それぞれ 28.6%（8/28 例）、36.4%（4/11 例）であった。

- LVEF

  CV 死に至っていない日本人集団、CV 死に至った日本人集団の LVEF（平均値）はそれぞれ 31.2%、31.6%であり、ほぼ同等であった。群間比較では、CV 死に至っていない集団のベルイシグアト群、プラセボ群では、それぞれ 30.6%、31.8%であり、CV 死に至った集団のベルイシグアト群、プラセボ群では、それぞれ 31.8%、31.2%であった。

- 年齢

  CV 死に至っていない日本人集団、CV 死に至った日本人集団の年齢（平均値）はそれぞれ 72.8 歳、74.3 歳であり、CV 死に至った日本人集団の方が高齢であった。群間比較では、CV 死に至っていない集団のベルイシグアト群、プラセボ群では、それぞれ 72.5 歳 、73.0 歳、CV 死に至った集団のベルイシグアト群、プラセボ群では、それぞれ 75.2 歳、71.8 歳であった。

- eGFR

  CV 死に至っていない日本人集団、CV 死に至った日本人集団のベースライン時の eGFR（平均値）はそれぞれ 57.2mL/min/1.73m^2、45.4mL/min/1.73m^2 であり、CV 死に至った日本人集団の方が低値であった。群間比較では、CV 死に至っていない集団のベルイシグアト群、プラセボ群では、それぞれ 59.6、55.1mL/min/1.73m^2、CV 死に至った集団のベルイシグアト群、プラセボ群では、それぞれ 46.1、43.7mL/min/1.73m^2 であった。

- ベルイシグアト群における各 CV 死症例のベースラインからの血圧低下の程度はそれほど大きくなく、プラセボ群の CV 死症例でも血圧低下はみられていた。また、CV 死症例でみられたベルイシグアトの薬理作用に関連する有害事象（低血圧及び失神）は、ベルイシグアト群とプラセボ群で発現割合に大きな差はなく〔低血圧：2/39 例（ベルイシグアト群：2/28 例、プラセボ群：0/11 例）、失神：3/39 例（ベルイシグアト群：2/28 例、プラセボ群：1/11 例）〕、いずれも致死的な転帰には至っていなかった。その他、死亡の原因となるような有害事象の発現に関して、ベルイシグアト群に特化した所見は得られていない。また、ベルイシグアトに起因すると思われる心不全の標準治療の変更は少なかった。個々で発現した有害事象については 5.3.5.1.5 PH-41322/16.2.7 を参照のこと。

以上より、CV 死症例は心不全予後に関連する高い心不全リスクを有していた。また、ベルイシグアトの薬理作用に基づく有害事象を含め、死亡の原因となるような有害事象がベルイシグアト群に特化して発現している所見は得られなかった。

2.7.3.2.2.5.4 疾患レジストリからの死亡率の考察

日本人集団における死亡の発現率を考察するため、日本における心不全レジストリと比較した。以下に比較するレジストリには CV 死の情報がないもの、また、各レジストリにおける CV 死判定の基準（中央判定の有無も含む）が確認できないことから、本考察では、以下のレジストリのすべてに含まれている全死亡の情報を用い、本試験の結果と比較することとした。

KCHF レジストリ[11]は、急性心不全により入院した日本人心不全患者 4,056 例を対象としたレジストリであるが、本レジストリ内において「心不全による初回入院の患者」と「すでに心不全入

院の既往がある患者」における評価を行っている[12)]。本レジストリにおける「すでに心不全入院の既往がある患者」は BNP レベル（中央値）は 757pg/mL であり、心不全増悪の既往を有する HFrEF 患者を対象とした本試験とは厳密には異なるものの、本試験の対象集団〔「心不全入院などの増悪の既往がある患者」、BNP レベル（中央値）（759pg/mL）〕に近い。当該レジストリにおける「すでに心不全入院の既往がある患者」は 1,321 例であり、入院後 180 日時点の累積死亡率は 18.7%、入院後 1 年時点の累積死亡率は 29.3%であった。当該文献情報から、「全死亡の入院後 180 日時点（死亡：227 例）、から 1 年時点（死亡：337 例）までの累積死亡率は「12.1%」〔（337－227）/ 907（入院後 180 日時点の at risk 患者数） x 100〕と概算された。

また、急性心不全により入院した日本人心不全患者を対象とした他の 3 つのレジストリ〔ATTEND レジストリ（4,842 例）、WET-HF レジストリ（2,551 例）、REALITY-AHF（1,682 例）〕についても調査した。これら 3 つのレジストリも本試験の対象集団とは厳密には異なるものの、これらのレジストリのシステマティックレビュー[13)]によると、各レジストリにおける BNP レベル（中央値）は、676～744pg/mL であり、本試験における日本人集団の BNP レベルに近く、したがって心不全の重症度の観点から類似していることが推測された。当該文献情報から、各レジストリにおける「入院後 30 日時点から 1 年後時点までの死亡率（標準化死亡比）」は、それぞれ 14.5%（ATTEND）、15.3%（WET-HF）、17.7%（REALITY-AHF）と概算された〔入院後 1 年時点と入院後 30 日時点の死亡率の差〕。

一方、試験 16493 での最終来院までの全データにおける日本人集団の全死亡の 1 年時点における累積死亡率は、ベルイシグアト群、プラセボ群でそれぞれ 13.5%、6.9%であった（5.3.5.1.10 16493_J-add3/Table 1.1/1）。

以上より、対象集団や評価期間、死亡率の概算方法は厳密には異なるものの、本試験の日本人集団のベルイシグアト群でみられた全死亡の 1 年時点における累積死亡率は、上記の 4 つの心不全レジストリとほぼ同程度であったのに対して、プラセボ群でみられた全死亡の 1 年時点における累積死亡率は、上記の 4 つの心不全レジストリの結果を踏まえると低い傾向にあることがうかがえた。これは本試験の日本人集団が限られた症例数に起因する偶発的な結果である可能性に加えて、心不全のリスク因子の不均衡も原因ではないかと考えられた。

2.7.3.2.2.5.5　まとめ

- 日本人部分集団でみられた数値的な死亡の不均衡については、統計的に検証することは難しく、結果の解釈には限界があることに留意する必要がある。
- 結果の解釈には注意を要するが、治験開始時に心不全の予後に関するリスク因子を有する被験者がベルイシグアト群で多く認められたことが、CV 死の発現の不均衡の原因の一つである可能性が示唆された。
- 投与終了後の CV 死の発現時期について評価した。投与終了からの時間経過を考えると、ベルイシグアト投与の影響の可能性は低いことが想定された。
- CV 死症例は、心不全予後に関連する高い心不全リスクを有しており、ベルイシグアトの薬理作用に基づく有害事象を含め、死亡の原因となるような有害事象がベルイシグアト群に特化して発現している所見は得られなかった。
- 日本の心不全レジストリと比較すると、本試験の日本人集団のベルイシグアト群の死亡率はほぼ同等であり、プラセボ群における死亡率が低い傾向にあることがうかがえた。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本申請では、第Ⅱ相試験（試験 15371）と第Ⅲ相試験（試験 16493）の試験デザインの相違を考慮して、併合解析は実施せず、試験 16493 から得られた HFrEF 患者に対する有効性の結果を中心に評価した。試験 15371 及び試験 16493 の結果をそれぞれ 2.7.3.2.1 及び 2.7.3.2.2 に示した。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 用法・用量の設定根拠

第Ⅲ相試験（試験 16493）のベルイシグアトの開始用量、目標用量及び増量方法は、第 I 相試験及び用量設定試験である第Ⅱ相試験（試験 15371）に基づいて選択した。ベルイシグアトの薬物動態及び薬力学を検討した第 I 相試験において、単回投与後にベルイシグアトの薬力学的作用である心拍数の上昇が観察され、7 日間反復投与後においても心拍数の上昇が観察されたことから、1 週間の投与期間にベルイシグアトの薬力学的作用が定常状態に達していないことが示唆された（2.7.2.2.2.2、2.7.2.2.2.3）。試験 15371 において、1.25mg は全体的なプロファイルがプラセボと同等であり、2.5mg は投与 1 日目の曝露量（C_{max}）と SBP の低下作用に一貫した相関を示したことから、2.5mg が薬理学的作用を有する開始用量に適した最小用量であることが確認された（2.7.2.2.6.2）。試験 15371 において、2.5mg で投与を開始し、健康被験者を対象とした第 I 相試験で忍容性に問題がみられなかった 10mg を目標用量として、SBP 及び臨床症状に基づく用量調節基準に従い 2 週間間隔で 10mg まで漸増する用法・用量において、ベルイシグアトを 1 日 1 回 12 週間投与したときの忍容性は良好であった。NT-proBNP の低下には用量反応関係が示され、2.5-10mg 群での低下が最も大きかった。また、CV 死や心不全による入院などの臨床イベントの発現や、NYHA 分類クラスの改善において良好な傾向が認められた（2.7.3.2.1.2）。こうした結果に基づき、試験 16493 のベルイシグアトの用法・用量として、2.5mg を開始用量、10mg を目標用量及び維持用量とする用法・用量が選択された。用量の選択及び漸増方法の設定根拠におけるベルイシグアトの薬物動態及び安全性に関する更なる考察は 2.7.2.3.6 を参照のこと。

試験 15371 の結果に基づいて選択したベルイシグアトの用法・用量の妥当性は、試験 16493 の結果によって支持された。試験 16493 において、ベルイシグアトは、2.5mg を開始用量、10mg を目標用量とした漸増投与及び長期間における用量維持期を通じて安全で忍容性は良好であり、ベルイシグアト投与により、CV 死又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間の延長効果が示された（2.7.3.2.2.2.1）。本試験において、目標用量である 10mg まで増量（プラセボ群は見かけ上の増量）した被験者の割合はベルイシグアト群で 81.9%、プラセボ群で 84.1%、第 56 日までに 10mg に増量し、その後の投与期間の 80%以上で用量が維持された被験者の割合は、それぞれ 61.6%及び 63.8%であった。治験薬の用量調節に関するデータを有する 4,913 例のうち、少なくとも 1 回減量を必要とした被験者の割合は、ベルイシグアト群で 8.9%、プラセボ群で 7.4%であった。ベースラインからの血圧の平均変化量については、プラセボ群と比較して、ベルイシグアト群で SBP は約 1～2mmHg、拡張期血圧は約 1mmHg の低下が認められたが（5.3.5.1.5 PH-41322/Section 12.5.2）、ベルイシグアトの曝露量と症候性低血圧及び失神の発現に、臨床的に意味のある関連性は示されなかった（2.7.2.2.6.4）。

2.7.3.4.2 ベルイシグアトの投与量及び曝露－反応関係

ベルイシグアトの曝露量において、内因性因子（体重、性別、年齢、人種、腎機能障害、軽度から中等度の肝機能障害）による臨床的に意味のある影響は示されなかった（2.7.2.3.3）。

第Ⅲ相試験（試験 16493）は、ベルイシグアトの用量反応性を評価することを目的とした試験デザインではなく、2.5mg を開始用量として 10mg まで漸増し、10mg を目標用量及び維持用量とするベルイシグアトの用法・用量の臨床的有効性をプラセボと比較して評価した。ベルイシグアトの本用法・用量において、CV 死又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間におけるプラセボ群に対する延長効果が示された。試験 16493 のベルイシグアト群においてベルイシグアトの曝露量に関係なく有効性がみられたことから、ベルイシグアトの開始用量を 2.5mg、目標用量及び維持用量を 10mg と設定した本用法・用量の妥当性が支持された（2.7.2.3.5、2.7.2.3.6）。

2.7.3.4.3 日本人集団における用法・用量の妥当性

第Ⅱ相試験（試験 15371）の日本人被験者については、各群の例数が限られていることもあり（無作為割付けされた被験者数で各群 4～8 例）、結果の解釈は困難であった。有効性について、高用量 3 群（2.5mg 群、2.5-5mg 群、2.5-10mg 群）の併合群における主要評価項目の改善度は一定の傾向を示さなかった（2.7.3.2.1.4.2）。一方、安全性については、TEAE の発現割合は 2.5mg 群（60.0%）、2.5-5mg 群（75.0%）及びプラセボ群（80.0%）で類似しており、これらの群と比較して、2.5-10mg 群（37.5%）で低かった。この結果は全体集団の TEAE の発現割合と類似していた（2.5mg 群 68.9%、2.5-5mg 群 68.1%、2.5-10mg 群 61.5%及びプラセボ群 71.7%）。日本人被験者における治験薬と関連のある TEAE 及び SAE の発現例数はそれぞれ各群 0～2 例であり、ベルイシグアトの用量増加に伴う発現の増加はみられなかった（2.7.4.2.1）。したがって、全体集団と比較して日本人集団において異なる結果を示唆するデータは示されず、全体的にベルイシグアトの安全性に国内外差は認められなかった。

また、各投与群で第 12 週に目標用量まで増量可能であった被験者の割合は、試験全体では 2.5mg 群、2.5-5mg 群、2.5-10mg 群（各投与群で実際に最高用量まで到達した割合）及びプラセボ群（見かけ上の増量で最高用量まで到達した割合）でそれぞれ 96.3%、88.7%、71.8%及び 74.7%、日本人集団ではそれぞれ 100%、100%、62.5%及び 75.0%であり、日本人集団においても全体集団と同様に第 12 週に目標用量まで増量可能であった。日本人集団は全体集団より体重が約 19%低く、推定曝露量は高かったが、全体集団の母集団薬物動態解析の結果から、用量維持期における SBP のベースラインからの変化量は曝露量（AUC 及び C_{max}）との直接的な相関を示さなかったことから、2.5mg の開始用量から漸増し 10mg を維持用量とする用法・用量は日本人においても安全であると考えられた。

第Ⅲ相試験（試験 16493）の日本人集団においても、全体的に、全体集団と一貫したベルイシグアトの有効性が示された。目標用量である 10mg まで増量（プラセボ群は見かけ上の増量）した被験者の割合はベルイシグアト群で 83.9%、プラセボ群で 83.4%、第 56 日までに 10mg に増量し、その後の投与期間の 80%以上で用量が維持された被験者の割合は、それぞれ 63.4%及び 56.7%であり、目標用量までの増量を達成した被験者の割合は全体集団と同程度であった。減量を必要とした被験者の割合は、ベルイシグアト群で 13.0%、プラセボ群で 14.1%であった。日本人集団における症候性低血圧の発現割合はベルイシグアト群で 5.0%、プラセボ群で 3.8%、失神の発現割合はベルイシグアト群で 3.1%、プラセボ群で 1.9%と全体的に低く、ベルイシグアトの投与による明らかな発現の増加は示されなかった（2.7.4.2.1.5.3.2）。こうしたことから、2.5mg の開始用量から漸増し 10mg を維持用量とする用法・用量は日本人においても有効であると考えられた。

2.7.3.4.4 推奨用法・用量

ベルイシグアトの成人患者に対する申請時の推奨用量として、1 回 2.5mg を 1 日 1 回食後経口投与から開始し、約 2 週間間隔で 1 日 1 回 5mg、1 日 1 回 10mg と段階的に増量することとした。患者の状態に応じて適宜増減することとした。服用し忘れた場合は速やかに未服薬分を服用し、同日に 2 回服用することは避けることとした。

体重、年齢、性別、人種、肝機能障害及び腎機能障害を含む内因性因子による用量調節の必要性は確認されなかった（2.7.2.3.3）。また、ベルイシグアトの曝露量において臨床的に意味のある薬物相互作用は認められず、併用薬に基づくベルイシグアトの用量調節の必要性は確認されなかった（2.7.2.3.4）。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

第Ⅲ相試験（試験 16493）では、5,050 例の HFrEF 患者を対象として、CV 死又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間の延長効果を評価した結果、プラセボ群に対するベルイシグアト群の優越性が示された。2,519 例の HFrEF 患者におけるベルイシグアトの平均投与期間は 375.5 日（最大投与期間：964 日）であった（2.7.3.2.2.1.4）。ITT 集団の主要評価項目の評価期間の中央値は 10.8 ヵ月、総評価期間は 5,240.9 人年であった（表 2.7.3.2-8）。主要評価項目とした CV 死又は心不全による初回入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間、及び副次評価項目とした心不全による入院の初回発現までの期間の延長効果において、プラセボ群に対するベルイシグアト群の効果は試験期間を通じて持続した（図 2.7.3.2-2、図 2.7.3.2-4）。これらの結果により、ベルイシグアトの長期投与による耐薬性は認められず、ベルイシグアトの効果が長期にわたり維持されることが示唆された。

2.7.3.6 結論

第Ⅲ相試験（試験 16493）において、増悪が認められ、LVEF が 45%未満の慢性の HFrEF 患者を対象に、開始用量を 2.5mg、目標用量及び維持用量を 10mg としてベルイシグアトを標準治療下で投与した結果、以下の結果が得られた。

- CV 死又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間の延長効果について、プラセボ群に対するベルイシグアト群の優越性が示された。
- 心不全による初回入院までの期間はプラセボ群と比較してベルイシグアト群で長く、名目上の有意な差（多重性の調整を実施していない p 値が有意水準を下回った）が認められた。
- 心不全によるすべての入院（初回及び再入院）までの期間の延長効果について、プラセボ群に対するベルイシグアト群の優越性が示された。
- 全死亡又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間の延長効果について、プラセボ群に対するベルイシグアト群の優越性が示された。
- 部分集団におけるベルイシグアトによる効果は、全体的に全体集団と一貫していた。一方、主要評価項目及び副次評価項目（CV 死までの時間、心不全による入院の初回発現までの時間）について、年齢（75 歳未満／75 歳以上）及びベースラインの NT-proBNP 値（四分位点ごと）の部分集団において交互作用項の p 値が 0.05 を下回り、75 歳未満の被験者集団及びベースラインの NT-proBNP 値が 5,314pg/mL 以下の被験者集団で、それぞれ 75 歳以上及び 5,314pg/mL 超の被験者集団と比較してプラセボ群に対するハザード比が低かった。
- CV 死までの期間、及び全死亡までの期間の延長効果において、プラセボ群に対する統計学的な有意差は示されなかったが、プラセボ群と比較してベルイシグアト群での発現率は低く、プラセボ群に対するベルイシグアト群のハザード比は 1 を下回っていた。

増悪が認められ、LVEF が 45%未満の慢性の HFrEF 患者を対象に、ベルイシグアトを標準治療下で投与した第Ⅱ相試験（試験 15371）及び試験 16493 において、以下の知見が得られた。

- NT-proBNP のベースラインからの変化量において、プラセボ群と比較してベルイシグアト群での低下が大きかった。

また、試験 16493 において、有効性に関する評価項目の大部分で全体集団と日本人集団の一貫性が示された。

参考文献一覧

1) Ponikowski P et al., Eur Heart J 2016:37:2129-2200
2) Ibrahim N et al., Expert Rev Cardiovasc Ther 2015:13:1017-1030
3) Solomon SD et al., Circulation 2007:116:1482-1487
4) Abrahamsson P et al. Eur J Heart Fail 2013:15:885-891
5) Yancy CW et al., Circulation 2013:128:e240-e327
6) Yancy CW et al., Circulation 2016:134:e282-e293
7) Yancy CW et al., Circulation 2017:136:e137-e161
8) 筒井裕之ら、急性･慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）
9) McMurray JJV et al., Eur Heart J 2012:33:1787-1847
10) Ponikowski P et al., Eur Heart J 2016:37:2129-2200 (Web Addenda 1-17)
11) Yaku H et al., Cir J 2018:82:2811-2819
12) Su K et al., Circ Rep 2019:1:517-524
13) Shiraishi Y et al., J Am Heart Assoc 2018:7:e008687